UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1950 N° 7

Contribution à l'Étude des "PÉNICILLINES - RETARD"

THÈSE

pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue publiquement en Janvier 1950

par

Geneviève NICOLAS

Membres du Jury :
- MM. ANDRIEU, Président
- GUILHEM, DARNAUD, LAPORTE : Assesseurs
- LASSERRE, Suppléant.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE
LAVAUR (TARN)

1950

NICOLAS (Geneviève). —
Contribution à l'étude des « Pénicillines-Retard ».

Lavaur (Tarn), Imprimerie Artistique, 1950, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1949, n° 7.

NICOLAS (Geneviève). —
Contribution à l'étude des « Pénicillines-Retard ».

Lavaur (Tarn), Imprimerie Artistique, 1950, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1949, n° 7.

NICOLAS (Geneviève). —
Contribution à l'étude des « Pénicillines-Retard ».

Lavaur (Tarn), Imprimerie Artistique, 1950, in-8°, 88 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1949, n° 7.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0033

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
Année 1950 N° 7

Contribution à l'Étude
des
"PÉNICILLINES - RETARD"

THÈSE
pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue publiquement en Janvier 1950

par

Geneviève NICOLAS

Membres du Jury : MM. ANDRIEU, Président ; GUILHEM, DARNAUD, LAPORTE (Assesseurs) ; LASSERRE, Suppléant.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE
LAVAUR (TARN)

1950

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE-CALVET

Professeurs honoraires

MM. RISPAL MERIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et psychiatrie	MM. RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEVRE
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Histoire Naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirur. maxilo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique ..	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie ..	BROUSSY
Médecine Sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD

Professeurs sans Chaire

Physiologie	MM. BAISSET
Anatomie	COULOUMA

AGREGES

Anatomie	MM. POULHES, ch. d. f.
Histologie	BIMES, ch. d. f.
Médecine	DARNAUD, GERAUD, GARDENNE, LAPORTE (J.)
Ophtalmologie	DEODATI
Physique Médicale	MARQUES
Obstétrique	PONTONNIER, ch. d. f.
Pharmacie	COUTURIER
Microbiologie	BOUISSET (Maître de Conférence)

Chirurgie		RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Chimie générale pharmaceutique		BLANC (Maître de Conférence)
Botanique	Mme	DULUC-MATHOU
Odonto-Stomatologie	MM.	CADENAT
Neuro-psychiatrie		GAYRAL, ch. d. f.

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM
Chimie pathologique		VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique		VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale		BLANC
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie		BAZEX
Législation pharmaceutique		BOUISSET
Tuberculose		MOREL
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.)
Microbiologie		BOUISSET
Parasitologie		LASSERRE
Cryptogamie	Mme	DULUC-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC
Hydrologie et géologie		ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie		BAISSET
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE
Urologie		LHEZ
Ophtalmologie		DEODATI
Neuro-chirurgie		LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Mycologie		MORQUER

Secrétaire de la Faculté .... M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération du 12 mai 1891)

A MON PERE, A MA MERE

Avec toute ma reconnaissance
et mon infinie tendresse.

A MON MARI

A MES FRERES, A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de Bactériologie, Hygiène et Médecine Sociale

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et accordé toute facilité au cours de notre travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et nos vifs remerciements.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur GUILHEM

Professeur de Clinique Obstétricale

Monsieur le Professeur Agrégé DARNAUD

Monsieur le Professeur Agrégé LAPORTE

Monsieur le Docteur LASSERRE

Nous les remercions pour leurs conseils et pour la bienveillance avec laquelle ils nous ont toujours accueillie.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur Jacques MONNIER

Chef de Clinique à la Faculté

Nous le remercions de l'aide et des conseils qu'il nous a prodigué.

A Monsieur le Docteur Georges CAMOREYT

Chevalier de la Légion d'Honneur

Ex-Assistant en Chirurgie au Val-de-Grâce

En témoignage de notre profonde affection.

Introduction

L'antibiotique découvert par FLEMING a pris rapidement, à la suite des travaux d'ABRAHAM, CHAIN et des chercheurs de l'Ecole d'Oxford, un tel essor thérapeutique, que l'on ne saurait aujourd'hui se passer de lui pour traiter une infection bactérienne.

Cinq ans après son introduction en thérapeutique humaine, son domaine d'application s'étend, ses résultats restent brillants, son inocuité est unanimement reconnue. La notion d'une pénicillino-résistance acquise en restreindra peut-être, dans un avenir prochain, les indications ; mais à l'heure actuelle la pénicilline demeure le meilleur des agents anti-infectieux.

Sur le plan théorique, ses avantages sont certains, elle possède un spectre anti-bactérien étendu, une action bactéricide et bactériostatique indépendante du nombre de germes en présence, une toxicité pratiquement nulle aux doses thérapeutiques.

Sur le plan pratique, par contre, sa destruction importante par les sucs digestifs, oblige encore en règle générale à recourir à la voie parentérale et la rapidité de l'élimination du médicament lorsqu'on l'injecte en solution aqueuse, contraint aux injections multiples et répétées. Il en résulte pour le malade et pour le médecin, un assujetissement notable.

De grands progrès ayant été réalisés dans le domaine de la production sur une grande échelle d'une préparation de pénicilline relativement stable, hautement purifiée, il était normal que les bio-chimistes s'attachent à rechercher une formule permettant d'espacer les injections, sans diminuer l'activité de la médication et sans inconvénient pour le malade ; tel est le principe de la pénicilline retard.

De nombreuses solutions ont été proposées, elles ont d'emblée suscité un très grand intérêt, et les médecins praticiens ont vu là un progrès certain. Très vite des inconvénients d'ordre divers ont été signalés. La méthode a été violemment critiquée : préparations incommodes nécessitant un appareillage spécial, entraînant des troubles de résorption au niveau du point d'injection, activité moindre et, par conséquent, fausse sécurité de ce procédé, tels sont les principaux arguments que l'on a opposés aux partisans parfois enthousiastes de la pénicilline retard.

Il est toujours difficile de juger une méthode thérapeutique en se basant sur les seuls faits cliniques. Nous savons qu'il est aussi dangereux de vouloir tirer de résultats biologiques, des déductions valables sur le plan de la thérapeutique pratique.

Il a semblé cependant à notre Maître, M. le Professeur ANDRIEU, qu'il pourrait être utile de reprendre ce problème sous la double incidence microbiologique et thérapeutique. Nous nous sommes donc attachés à rechercher dans la littérature, les publications des auteurs qui ont abordé cette étude, sous l'un ou l'autre de ces angles, et nous avons entrepris une rapide revue générale de cette question toujours actuelle.

Nous avons de plus, dans le cadre des recherches poursuivies au laboratoire de l'Institut de bactériologie et d'hygiène de Toulouse, sur le contrôle bactériologique des traitements anti-biotiques, effectué chez quelques malades de l'hôpital de Purpan, des dosages

de contrôle au cours du traitement par la pénicilline, conduit à l'aide de quelques préparations spécialisées que nous avons pu nous procurer. *

Après avoir rappelé très brièvement les grandes règles d'administration de la pénicilline en solution aqueuse, nous nous proposons d'entreprendre l'étude analytique des procédés proposés par les différents auteurs. Nous exposerons ensuite les résultats de l'expérimentation entreprise au Laboratoire par M. le Professeur ANDRIEU, et nous nous efforcerons enfin, dans l'exposé de quelques considérations générales sur la méthode, d'en dégager les possibilités théoriques et les limites sur le plan de la thérapeutique pratique.

* Nous exprimons nos remerciements aux Laboratoires ROUSSEL et SPECIA qui ont mis à notre disposition des échantillons de leurs préparations.

CHAPITRE I

LA PENICILLINE EN SOLUTION AQUEUSE

Dès le début de la pénicillinothérapie, on a admis par analogie avec ce que l'on sait du mécanisme d'action des sulfamides que le seul mode d'administration correct de l'antibiotique est celui *qui réalise en permanence dans l'organisme, une concentration anti-bactérienne efficace au contact même du foyer bactérien.*

Suivant cette règle aujourd'hui classique, la posologie et la voie d'introduction de la pénicilline se trouvent donc déterminés par la connaissance de son cycle dans l'organisme.

CYCLE DE LA PENICILLINE

Introduit dans les tissus, l'antibiotique est absorbé plus ou moins rapidement, il passe en grande partie dans le torrent circulatoire et ainsi diffuse dans tout l'organisme.

La pénicilline arrive par ce moyen au contact du foyer microbien si celui-ci est bien vascularisé, mais lorsqu'il est isolé de la circulation générale par une barrière s'opposant en partie ou en totalité au passage de l'antibiotique, il faut évidemment avoir recours à une voie directe pour l'injection locale du médicament. Une fraction va être apportée par le sérum sanguin, va être retenue, fixée et peut-être détruite

au niveau des tissus, mais une portion importante est éliminée par l'émonctoire rénal et sera retrouvée dans les urines.

Absorption :

L'absorption est évidemment fonction du mode d'administration de l'antibiotique.

La voie digestive n'est employée qu'exceptionnellement. La pénicilline absorbée « per os » est en effet détruite en grande partie par l'acidité gastrique. Il faudrait des doses considérables, ou avoir recours à une sonde duodénale ou à des capsules enrobées pour réaliser l'introduction directe dans l'intestin. Les résultats ont été décevants.

La pénicilline **buccale** n'a encore que des indications réduites : pour le traitement local des infections buccales ou pharyngées ou encore à haute dose pour la conduite de la pénicillinothérapie chez le nourrisson (6).

La voie **rectale** est pratiquement inutilisable, d'une part, l'absorption par la muqueuse est comme au niveau du duodénum lente et incomplète, et d'autre part, l'antibiotique est rapidement inactivé par la pénicillinase élaborée par les bactéries intestinales (52).

La voie parentérale est en fait la seule intéressante.

L'injection **intra-veineuse** de pénicilline entraîne l'établissement d'une concentration immédiatement élevée, dans le sang circulant, mais ce taux variable avec la dose diminue vite, et l'antibiotique disparaît très rapidement dans le sang ; sa présence dans le torrent circulatoire n'excède pas 1 à 3 heures. Il faut donc répéter les injections ou avoir recours à la perfusion intra-veineuse. Ce dernier procédé est théoriquement très intéressant ; il donne la certitude d'une pénicillinémie constante, mais il est incommode

et s'il n'entraîne plus de thromboses ou de phlébites comme autrefois, avec les pénicillines colorées, il peut néanmoins devenir rapidement douloureux par suite d'une sclérose veineuse.

Aussi cette voie d'administration n'est utilisée aujourd'hui qu'exceptionnellement en cas d'extrême urgence ou encore associée à une réhydratation massive ou à une exsanguino-transfusion.

L'injection **intra-musculaire** réalise une absorption plus lente que la voie intra-veineuse ; le taux de pénicillinémie croît pendant les minutes qui suivent l'injection, il passe par un maximum entre 15 et 30 minutes, il décroît ensuite régulièrement. La hauteur de ce clocher et la persistance dans le sang varient avec l'importance de la dose.

L'injection **sous-cutanée** donne des résultats comparables. L'absorption est un peu plus lente ; la concentration maximum obtenue, et la durée de persistance dans le sang sont sensiblement équivalentes à celles réalisées par l'administration de la même dose en injection intra-musculaire. L'injection est quelquefois un peu douloureuse, aussi cette voie est de plus en plus délaissée.

Elimination :

Quelque soit la voie d'introduction de la pénicilline, une partie est fixée et probablement détruite dans les tissus, une autre partie est éliminée par les urines. Il semble que ce soit principalement le rein qui se charge de l'excrétion pénicillinique, peut-être aussi la bile, mais ce rôle n'est pas démontré. La quantité que l'on découvre dans l'urine à la fin de la première heure représente 50 % du total.

L'élimination se poursuit à un taux plus faible au cours des heures suivantes. Cette notion de l'importante excrétion urinaire de l'antibiotique a servi de

base aux procédés de récupération de la pénicilline à partir des urines des malades soumis à la pénicillinothérapie.

FLEMING et ses collaborateurs ont montré que tout le blocage rénal retarde l'élimination urinaire. Par conséquent tous les facteurs susceptibles de retentir sur le fonctionnement rénal peuvent retarder l'élimination de la pénicilline et par conséquent augmenter sa concentration et prolonger la durée de sa présence dans les tissus.

C'est ainsi que l'âge, l'artériosclérose, les néphrites peuvent modifier le cycle de la pénicilline. Il existe enfin des facteurs individuels mal connus, qui justifient le contrôle bactériologique de la pénicillinémie chez tout malade, présentant une infection à germe sensible dont l'évolution ne réagit pas favorablement au cours du traitement.

La connaissance du cycle de la pénicilline dans l'organisme explique que la voie intra-musculaire soit de beaucoup la plus répandue. Elle entraîne le maintien d'une concentration en moyenne plus élevée pendant un temps plus long que la voie intra-veineuse bien que le maximum soit plus faible, et obtenu un peu plus tard que par le premier procédé. La persistance de l'antibiotique est en moyenne de l'ordre de trois heures pour des doses modérées chez un sujet jeune en bonne santé.

L'administration de la pénicilline en injection intra-musculaire répétée toutes les trois heures est aujourd'hui communément employée. Elle présente cependant un gros inconvénient pratique qui restreint l'utilisation : la servitude pour le médecin, pour l'infirmière, pour la famille, d'une piqûre toutes les trois heures.

On a alors recherché s'il était possible d'espacer les injections intra-musculaires tout en maintenant une concentration suffisante en permanence dans le sang.

On a tout naturellement songé pour diminuer la fréquence des injections à augmenter les doses injectées à chaque piqûre. Mais les résultats obtenus, n'ont pas été aussi satisfaisants que ceux auxquels on pouvait s'attendre.

L'allongement de la courbe de pénicillinémie n'est nullement proportionnel à la dose. Une étude comparative a été entreprise sur cette question par M. ANDRIEU, M^me^ ENJALBERT et J. MONNIER (1) et nous nous rallierons à leurs conclusions :

« *Il est prudent d'admettre que dans les limites des doses usuelles, la durée de persistance dans le sang d'une concentration antibiotique suffisante, après une injection normale de pénicilline en solution aqueuse, n'excède pas trois heures.* »

On s'est tourné vers des procédés qui sans faire intervenir des doses trop fortes, maintiennent par des injections rares, une pénicillinémie efficace. C'est là le principe des pénicillines retard, la méthode est séduisante. Certaines préparations sont très en faveur actuellement, aussi il nous paraît légitime de nous demander :

1° Si ces préparations sont théoriquement valables : c'est-à-dire si elles réalisent effectivement une pénicillinémie efficace et prolongée.

2° Si elles sont utilisables en pratique, c'est-à-dire bien tolérées par les malades et commodes à employer par le médecin.

*
**

L'intérêt actuel de cette étude est encore accru du fait que la règle classique d'injection toutes les trois heures, *réalisent en permanence une concentration efficace antibactérienne au contact du foyer infectieux dans l'organisme*, est très discutée.

Ainsi BICKEL expose dans un article récent (3) une conception très personnelle : « Il n'est pas toutefois démontré que ce mode d'administration soit le meilleur et le seul satisfaisant. D'autre part les pénicillines retard ont aussi leurs inconvénients. Il apparait donc que la pénicilline cristallisée habituelle, injectée à intervalles éloignés, une ou deux fois par vingt-quatre heures, constituerait de beaucoup la solution la plus simple et la plus confortable s'il était prouvé qu'elle permet d'obtenir des résultats aussi sûrs et aussi réguliers que ceux obtenus avec le rythme d'administration habituel. »

L'auteur a adopté cette technique d'injection quotidienne à la suite d'observations faites en clinique : les résultats de traitement d'infection bactérienne par une injection quotidienne de pénicilline ont été pleinement satisfaisants. L'auteur n'a pas fait de dosages de contrôle. Il se rapporte aux dosages effectués par Eagle et Tucker. Mais Sédaillan (78) s'élève contre cette méthode qui lui « parait condamnable ». Il se base sur les courbes de la pénicillinémie et les résultats des tests de sensibilité bactérienne, au cours du traitement d'affections graves. Il admet l'efficacité de certaines préparations retards comme la pénicilline-polyvinylpyrrolidone, mais reste fidèle à la méthode plus sûre de l'administration continue.

En ce qui nous concerne nous n'aborderons pas cette discussion. Bien que la confrontation des résultats cliniques et des dosages effectués par les auteurs lyonnais, soient très démonstrative, le problème posé nous paraît avoir une portée beaucoup plus générale.

Il ne pourra être résolu que par une expérience clinique étendue et prolongée et un contrôle bactériologique rigoureux. C'est tout le problème du mode d'action de la pénicilline et des antibiotiques en général qui se trouve posé.

Du point de vue pratique, une attitude de prudence s'impose et dans l'état actuel de la question, nous resterons fidèles tout au long de ce travail à la grande règle de thérapeutique antibactérienne de la **concentration antibactérienne en permanence efficace.**

Un succès thérapeutique ne nous paraît possible que si le taux local ou sanguin en antibiotique dépasse en permanence le degré de sensibilité microbienne.

CHAPITRE II

ETUDE ANALYTIQUE DES DIFFERENTS PROCEDES DE PENICILLINE-RETARD PROPOSES PAR LES AUTEURS

Puisqu'il n'est pas possible de prolonger de façon notable, la durée de persistance de la pénicilline dans le sang en augmentant les doses injectées, sans atteindre cependant des chiffres considérables, il est légitime de rechercher des procédés permettant

— soit *de retarder l'élimination rénale*, c'est-à-dire de retenir plus longtemps l'antibiotique dans le sang et les tissus.

— soit *de ralentir son absorption totale* au niveau du point d'injection de façon à obtenir une pénicillinémie moins élevée, mais plus durable.

De nombreuses solutions ont été proposées, faisant intervenir l'un ou l'autre ou quelques fois l'un et l'autre de ces mécanismes. Nous les envisagerons successivement.

I. — PROCEDES RETARDANT L'ELIMINATION RENALE

On sait que certaines substances ralentissent les fonctions secrétoires et excrétoires du rein. Il est donc légitime de se demander si elles ne vont pas, en ralentissant l'excrétion de la pénicilline, la retenir dans le sang, pendant un temps prolongé.

La pénicilline associée au *dextrose*, persiste dans le sang plus longtemps que la pénicilline seule. Lorsqu'elle est injectée en même temps que du *diodrast*, comme l'ont fait RAMMELKAMPF et BRADLEY, la courbe de pénicillinémie se trouve allongée et en même temps l'élimination tombe de 70 % à 20 %.

Le lobe postérieur d'hypophyse et *l'acide benzoïque*, administré par os à raison de 2 grammes 50, toutes les quatre heures, ont aussi un effet retard.

L'acide para-amino-hippurique dont la toxicité est réduite agit dans le même sens, mais il doit être administré par voie intra-veineuse. Il s'élimine, ainsi que le diodrast par les tubuli.

LE CARONAMIDE :

Le caronamide ou carboxyphenyl méthane sulfonanilide paraît être beaucoup plus efficace. Ce produit dont SPRAGUE et BEYER ont réalisé la synthèse est une substance cristallisée stable.

Mode d'action :

SEELERS, COLLINS, FINLAND ont cherché récemment à préciser l'action de ce médicament. Leurs essais ont été pratiqués uniquement sur des hommes convalescents de maladies diverses. On sait que chez les sujets de plus de 60 ans, le fonctionnement des tubes rénaux devient beaucoup moins actif. La pénicilline s'élimine plus lentement. Les auteurs ont donc divisé leurs malades en deux groupes de plus et de moins de

60 ans. Aucun des sujets étudiés ne présentait ou n'avait présenté de lésion cardiaque ou rénale, susceptible de modifier l'excrétion de la pénicilline. Tous suivaient le même régime alimentaire et reçurent une seule injection intra-musculaire de 1 million d'unités de pénicilline. Les sujets de plus de 60 ans, recevaient 2 grammes de caronamide toutes les quatres heures, les sujets plus jeunes, 4 grammes. La première dose était donnée 12 heures avant l'injection de pénicilline, la dernière 24 heures après. Six sur sept des sujets âgés, furent nettement influencés. Le taux de pénicillinémie initial, était deux fois plus élevé que normalement, quand on donne du caronamide ; six heures après l'injection, il était décuplé ; au bout de dix heures la différence était encore appréciable.

Chez les sujets de moins de 60 ans, le taux fut augmenté avec d'importantes variations individuelles ; chez la moitié d'entre eux, on trouvait encore des traces de pénicilline dans le plasma, dix-huit heures après l'injection.

Dans l'ensemble, les auteurs admettent que l'effet du caronamide sur le taux de la pénicilline dans le plasma, est supérieur à celui obtenu en décuplant la dose de pénicilline.

Le caronamide retarde aussi de façon importante et prolongée l'élimination de la pénicilline, administrée par la méthode continue, c'est-à-dire toutes les trois heures. Il n'agit avec efficacité que chez les sujets de moins de 60 ans, quand la pénicilline est donnée per os.

Le caronamide aurait une affinité particulière pour le système enzymatique qui caractérise l'élimination tubulaire de la pénicilline, tandis que sa propre élimination est glomérulaire. Il ne modifie pas les propriétés de la pénicilline.

La posologie du caronamide est fonction de l'âge du rein. Qautre grammes avant 60 ans, deux grammes

après, et cela toutes les deux heures, durant les douze heures qui précèdent et les vingt-quatre heures qui suivent l'injection de pénicilline.

Les chiffres du caronamide dans le sérum augmentent progressivement lorsque le produit est continuellement administré. Leurs variations sont étroitement liées à celles de la pénicilline ; en général 20 à 25 mgr. de caronamide, pour 100 cm^3, sont nécessaires pour faire doubler le taux de la pénicilline dans le sang, 30 mgr. pour l'accroître 4 fois plus, 4 heures après l'administration du caronamide.

Résultats :

Les résultats obtenus avec le caronamide sont satisfaisants.

En France, DONZELOT (22) publie trois observations d'endocardite maligne traitée par la pénicilline associée au caronamide.

La première malade atteinte d'endocardite infectieuse, à streptocoque viridans a été traitée par des doses énormes de pénicilline en perfusion intra-veineuse, allant de 15 à 30 millions par jour, jusqu'à un total de 795 millions d'unités de pénicilline en vingt jours. Elle recevait en outre chaque jour 100 mgr. d'héparine intra-veineuse, et 2 gr. de caronamide per os, toutes les 4 heures. Cette thérapeutique a entraîné une guérison sans rechute depuis dix mois.

La deuxième malade présentait une endocardite à entérocoque, dont la guérison se maintient depuis sept mois à la suite d'un traitement avec 30 millions de pénicilline, pendant 30 jours, et 12 gr. de caronamide par 24 heures.

La troisième malade a reçu pour une endocardite infectieuse 770 millions d'unités en 20 jours et 12 gr. de caronamide par jour.

Dans chaque cas le traitement a été interrompu

à la suite de clochers thermiques très élevés, associés chez l'un d'eux a des crises convulsives. Malgré cette interruption, le taitement a arrêté l'évolution de l'endocardite chez ces trois malades.

En Amérique, BOGER (7) rapporte l'observation d'une malade de 51 ans, présentant une endocardite subaiguë à streptocoque viridans.

La malade a reçu deux injections quotidiennes de 540.000 U. O. de pénicilline pendant 29 jours, puis 750.000 U. O. de pénicilline, par jour, pendant 54 jours. Elle a subi quatre cures ; les hémocultures se négativaient après chaque cure, mais il y avait récidive deux mois après. La malade a reçu également de la streptomycine : 3 gr. toutes les quatre heures en intra-musculaire. Au cours d'une cinquième cure la malade a reçu pendant 28 jours 4 millions U. O. de pénicilline répartis en 8 injections intra-musculaires associé à des doses quotidiennes de 12 à 24 gr. de caronamide, administré au moment des injections. Malgré l'absence clinique et bactériologique de récidive, une sixième cure a été faite avec des doses plus faibles une semaine après la fin du cinquième traitement. La guérison a été complète, la malade n'a présenté que quelques érythèmes sans autre manifestation toxique.

Toxicité :

Le 4-carboxyphényl-méthane-sulfonanilide, administré par petites doses bucales est bien supporté. SEELERS au cours de multiples examens des urines n'a trouvé ni albumine ni cristaux, ni réaction cytologique. Le taux d'urée sanguine reste normal. Mais l'augmentation de la prolongation des doses de caronamide peuvent avoir une certaine toxicité. BOGER signale une hématurie microscopique et une élévation de l'azotémie. D'autres auteurs signalent des troubles gastriques, nausées et vomissements chez des malades indemnes

de lésions cardiaques, hépatiques ou rénales. RAPOPORT, CORREAL et BEYER (70) ont noté chez des enfants l'apparition de pharyngite, anorexie, éruptions. On a pu remarquer aussi des douleurs articulaires, et de l'œdème des mains.

Pour éviter les accidents, il faut faire boire abondamment le malade, surtout quand la fonction rénale paraît insuffisante.

Il faut associer la pénicilline et le caronamide, avec prudence et suivre régulièrement le taux de ces médicaments dans le sang.

ANTI-PENICILLINASES

Certains auteurs pensent que la perte rapide de pénicilline qui suit son introduction par voie parentérale, chez les malades, peut être mise en partie sur le compte de son transport dans le courant sanguin, jusqu'à l'intestin, où elle est détruite par la pénicillinase bactérienne. **Reid** et ses collaborateurs (72) ont proposé d'associer la pénicilline à du ***sulfanilate de soude***, du benzoate de soude, et quelques autres produits qui prolongeraient son action dans le sang, au moyen d'une inhibition de la pénicillinase.

Le benzoate de soude, administré aux doses de 2 à 4 grammes toutes les trois heures, bloquerait aussi les pénicillinases.

II. — PRECEDES RALENTISSANT L'ABSORPTION LOCALE DE LA PENICILLINE

Les substances qui visent à élever le seuil rénal d'excrétion de la pénicilline, ont toutes un inconvénient, qui restreint leur utilisation. Leur emploi peut entraîner des troubles chez les sujets, dont le rein n'est pas indemne. Il peut même être dangereux au cours de maladies susceptibles d'être aggravées, par une diminution de l'excrétion urinaire. Devant ces dangers, on s'est tourné vers l'autre extrémité du cycle de la pénicilline dans l'organisme et on a recherché les procédés capables non plus de retarder l'élimination, mais de ralentir l'absorption locale de la pénicilline, de façon à obtenir le même résultat : retenir dans le sang l'antibiotique à un taux plus élevé, et pendant un temps plus long. On a proposé pour atteindre ce but deux ordres de solutions :

1° *Modifier la vascularisation locale* au niveau du point d'injection de la pénicilline administrée en solution physiologique ordinaire.

2° Les conditions tissulaires étant normales, choisir pour la pénicilline un ***support*** tel que l'antibiotique soit lentement et régulièrement absorbé par les tissus.

MODIFICATION DE LA VASCULARISATION LOCALE

On a cherché à agir sur la vitesse et le débit du sang au niveau du point d'injection.

CARLINFANTI (11) préconise le maintien d'un **garrot** assez peu serré à la racine du membre sur lequel aura été faite l'injection.

TRUMPER utilise l'ischémie par le froid, ou **gélification**, en plaçant une vessie de glace au point d'injection, 1 heure avant et 5 heures après la piqûre.

Ces procédés n'ont pas été retenus, non plus que l'injection de pénicilline dans l'articulation du genou, imaginée par BAGLEY.

A partir de la pénicilline en solution aqueuse, PARKINS et LOEWE ont préparé un mélange de pénicilline gélatine d'os, dextrose et *substances vaso-constrictrices*, avec lequel ils obtiennent des taux bactériostatiques suffisants pendant 7 à 8 heures.

L'adrénaline ajoutée à une solution aqueuse de pénicilline, retarde la diffusion de l'antibiotique dans le sang.

PENICILLINE AU SANG

Parmi les pénicillines retard aqueuses, la plus connue est la formule d'Espinosa (29), ou pénicilline au sang.

La technique consiste dans le mélange d'une solution de pénicilline citratée et novocaïnée et de sang total. On dissout la dose de pénicilline injectée dans 5 cm^3 d'une solution contenant 2 % de citrate de soude et de novocaïne. On prélève à la seringue chez le malade ou tout autre sujet, 5 cm^3 de sang par ponction veineuse au pli du coude ; on mélange dans le flacon de pénicilline et après agitation de quelques minutes, on injecte le tout par voie intra-musculaire.

D'après l'auteur, cette méthode permettrait de couvrir 24 heures avec des doses de 500.000 à 600.000 unités. Les résultats sont variables avec les sujets et les doses. LEONARD (50) a obtenu des guérisons en trois jours, en traitant 30 cas de gonococcies par 2 injections quotidiennes de 100.000 unités de pénicilline au sang.

Nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'utiliser cette méthode dans le traitement d'infections bactériennes, non gonococciques et nous en avons contrôlé l'activité au laboratoire. Les résultats biologiques que

nous rapportons plus loin sont probants ; mais, quoiqu'il en soit, cette méthode intéressante au point de vue doctrinal, ne peut être considérée en pratique que sous l'aspect d'une solution de fortune, en raison des inconvénients de la prise de sang et des manipulations.

PREPARATIONS RETARD

2° On a recherché d'autres véhicules qui permettent de faire une composition stable et freinent l'absorption de pénicilline au niveau d'injection ou ne la libèrent que très lentement.

Les premiers produits utilisés ont été les *véhicules huileux.*

A) PENICILLINE OLEO-CIREUSE :

Méthode de Romansky. — La préparation la plus ancienne en fut donnée par ROMANSKY et RITTMAN.

Formule :

Après de multiples essais, ROMANSKY a réalisé en 1944 une formule de suspension de 300.000 unités de pénicilline G calcique, dans un cm^3 d'huile d'arachide contenant 4,8 % de cire blanche ; celle-ci est destinée à éviter le dépôt de pénicilline. La préparation peut se faire à partir de pénicilline G sodique, ou même potassique.

Mode d'action :

Le mélange de ROMANSKY agit en retardant l'absorption locale au point d'injection. Il y aurait adsorption locale de la molécule de pénicilline sur le véhicule retard ; ensuite une libération progressive se ferait au cours de l'action destructive des macrophages et des enzymes sur la substance retard.

Avantages :

Le mélange de Romansky a de nombreux avantages ; stable à la température ordinaire, ce qui présentait un sérieux intérêt à l'époque où l'on commença à l'utiliser, il conserve son activité antibiotique, un an à 25°, neuf mois à un an à 37°, plus de 24 heures à 56°, et plus de 2 heures à 100°.

Une seule injection intra-musculaire de pénicilline oléo-cireuse maintient une concentration sanguine élevée durant plus de 24 heures. La quantité de pénicilline retrouvée dans les urines pendant les 24 heures suivant l'injection d'une solution aqueuse, est de 75 % environ, elle est bien moindre après l'injection huile-cire. La pénicilline oléocireuse est décelée en quantité mesurable trois jours après l'injection. La courbe de pénicillinémie est plus écrasée qu'avec la pénicilline ordinaire ; elle s'élève après la deuxième injection à un taux supérieur à celui qui suit la première. Ceci est en parfait accord avec les travaux de VELU (88) sur la pénicillinémie d'accumulation. La pénicilline oléocireuse peut être efficace pendant 24 heures à condition qu'il y ait 300.000 unités par cm^3 de solvant et que l'huile d'arachides contienne 4,8 % de cire. On peut dans les cas graves être amené à doubler le nombre des injections.

Inconvénients :

L'utilisation de ce produit présente certains inconvénients. Il est solide et l'injection en est difficile. Il faut fludifier le contenu de l'ampoule, en plongeant celle-ci dans de l'eau chaude, ou en la passant à la flamme.

La seringue doit être sèche et chaude, afin d'éviter la solidification avant la piqûre. L'aiguille doit être très grosse, afin que l'aspiration se fasse vite et sans refroidissement du médicament. L'injection est douloureuse bien que le volume à injecter soit de 1 à 2 cm^3 seulement.

Avec la pénicilline Romansky, on risque toujours de provoquer des abcès aseptiques, des nodules indurés. BLECHMAN (6) a vu chez deux jumeaux traités par la pénicilline oléo-cireuse, les douze points d'injections pratiquées provoquer des nodules qui ont donné des abcès. Ces accidents sont fréquents. Un cas d'embolie cireuse pulmonaire a été signalé.

Résultats :

On considère, en pratique, que dans les cas moyens de pneumococcies, staphyllococcies, méningococcies, l'injection quotidienne de pénicilline oléocireuse donne de bons résultats, mais il faut doubler le nombre d'injections dans les cas graves.

MORGENSTERN et GRIMBERG (62), plus tard GATE, PELLERAT, PAGES, obtiennent de bons résultats en vénérologie et syphilligraphie. Dans 85 % des cas ils ont des guérisons confirmées.

En 1947, CAMELIN (10) note au cours du traitement d'une endocardite, une guérison de l'état septicémique, suivi d'une défaillance du myocarde.

Les chercheurs américains ont essayé de corriger les défauts de la formule initiale en employant des seringues spéciales à crochet de prix coûteux et surtout en réalisant une pénicilline oléocireuse fluide, à température ordinaire, et facilement injectable.

A partir de la formule de Romansky, de multiples préparations ont été faites.

La pénicilline a été incorporée dans de la graisse de bœuf très purifiée par passages dans l'acétone, puis dans l'éther. Puis associée à de l'huile d'arachides, son point de fusion est ramené à 35°. Il existe deux présentations de ce produit : ou bien la pénicilline est en émulsion dans l'huile, ou bien, séparée du solvant, elle est d'abord dissoute dans un sérum physiologique, puis mélangée au véhicule retard.

Le « *Pénicisolvant* » est une préparation française

à base de cire, lanoline, cholestérol et huile végétale. La dose de pénicilline choisie est d'abord dissoute dans 2 cm³ de solution physiologique novocaïnée, à 1 %. Le tout est mélangé à 5 cm³ de véhicule retard oléocireux. Cette formule qui contient lanoline et cholestérol ne contient que 1 % et non 4,8 % de cire, comme dans la préparation de Romansky. Elle donne un retard moins prolongé de 8 à 12 heures seulement, mais elle est fluide à la température ordinaire. Les inconvénients de cette préparation résident dans la complication des manipulations et dans ce fait qu'elle ne supprime pas complètement la répétition des injections.

Les huiles de *soja*, de *coton*, d'*olive* associées au *cholestérol*, au *chlorobutanol* anesthésique, mais légèrement toxique, ont été aussi employées.

Suivant le même principe, on peut aussi faire une « préparation de dépannage » qui donne un taux de pénicillinémie, suffisant pendant 6 à 8 heures : on dissout la dose de pénicilline prescrite dans cinq à dix gouttes d'eau physiologique et on met cette solution en suspension dans 5 cm³ d'huile camphrée. Le taux de résorption de la pénicilline étant irrégulier, il ne peut s'agir que d'une aide accidentelle.

La pénicilline ordinaire est insoluble dans l'huile, mais son ester méthylique est oléosoluble. LEVADITI a préparé une solution huileuse de cet ester associé au bismuth, mais les résultats n'ont pas été concluants. Peut-être y a-t-il hydrolyse du produit dans le sang.

DOWLING (23) a communiqué les rapports publiés sur la possibilité de prolongation des taux sanguins de pénicilline avec des préparations liquides oléocireuses faites à partir de la pénicilline G cristallisée sodique ou potassique ou de la pénicilline calcique amorphe. Des études américaines, il ressort que la dimension des particules de pénicilline contenues dans

le produit liquide a une importance pour la prolongation des concentrations sanguines de pénicilline. Ces préparations sont à grosses particules ou à fines particules.

Les auteurs ont constaté que : la pénicilline G est plus efficace que la pénicilline amorphe ; elle maintient la courbe de pénicillinémie plus longtemps.

Les préparations liquides sont aussi efficaces que les préparations solides, à condition que 50 % au moins du poids total relatif des particules de pénicilline soit constitué par des éléments mesurant plus de 50 microns, sinon l'efficacité est moindre. L'injection doit se faire avec une seringue sèche et être profonde.

En résumé, les solutions liquides de pénicilline cristallisée à grosses particules sont les plus efficaces pour la préparation des pénicillines retard.

B) SOLVANTS VISQUEUX SYNTHETIQUES

Après les solutions oléocireuses, pour éviter leurs deux inconvénients majeurs, viscosité considérable, résorption irrégulière à l'origine d'accidents locaux, les ***solvants visqueux synthétiques*** ont été utilisés comme véhicules retard.

POLY-VINIL-PYRROLIDONE :

Dans une large mesure on emploie actuellemnt comme solvant retard le polyvinyl pyrrolidone connu sous le nom de « ***Subtosan*** ». Cette substance, dérivé organique de synthèse a un poids moléculaire très élevé, ce qui permet d'obtenir des solutions pseudo-colloïdales. La polyvinyl pyrrolidone est hydrosoluble, et les corps hydrosolubles se dissolvent facilement dans sa solution. Elle a été de bonne heure utilisée comme solvant de la pénicilline. La concentration optimum de la polyvinyl pyrrolidone pour le « ***Subtosan retard*** » est de 25 %. L'action de ce « ***Subtosan retard*** » s'effectue par un double mécanisme d'entrée et de sortie alors que les véhicules oléocireux ralentissent

l'absorption de la pénicilline au point d'injection, la polyvinyl pyrrolidone, douée des mêmes propriétés, retarde en outre l'élimination rénale du médicament. De nombreux dosages ont montré que ce véhicule augmentait nettement le séjour de la pénicilline dans le torrent circulatoire.

La polyvinyl pyrrolidone n'écrase guère le clocher bactériostatique initial, l'effet retard dure de 6 à 8 heures. Le véhicule retard atteint donc le double but de réduire le nombre des injections sans affaiblir sensiblement les pointes pénicillinémiques.

Pour avoir un taux suffisant de pénicilline dans le sang, il faut donc faire 3 ou 4 injections de « pénicilline subtosan » par 24 heures. On administrera par voie intra-musculaire 200.000 unités de pénicilline dissoute dans 10 cm^3 de subtosan. On peut augmenter la dose de pénicilline. Mais pour une même ampoule de solvant on a, d'après MM. R. MARTIN, B. SUREAU et Y. CHABBERT (57), intérêt à ne pas fractionner les doses de pénicilline qui ont été calculées pour obtenir un effet retard optimum, tout en maintenant une pénicillinémie efficace. La préparation s'injecte facilement, bien que visqueuse, avec des seringues ordinaires, à température normale.

Résultats :

De nombreux auteurs ont publié les résultats qu'ils ont obtenus en traitant avec la pénicilline polyvinyl pyrrolidone diverses affections, notamment des maladies vénériennes. Ainsi, DE LESTRADE (51) obtient 72 % de guérisons, et TRUC (86) a 95 % de succès, PAGES et MANSOUR (65) guérissent 13 malades sur 15.

Du point de vue théorique la découverte de l'effet retard de la poly-vinyl-pyrrolidone en solution à 25 % présente un intérêt considérable, car, dépassant le cadre de la pénicillinothérapie, elle a pu être utilisée

comme un procédé général de médication retard intéressant notamment pour l'administration de l'insuline ou certaines infiltrations anesthésiques. Dans le cas particulier de la pénicillinothérapie, cette méthode est aujourd'hui presque abandonnée au profit de procédés plus perfectionnés que nous étudierons plus loin.

PHENOXETOL :

Le β *phénoxyéthanol* ou *phénoxétol* est un éther phénylique de glycol de poids moléculaire 138, légèrement antiseptique. LEVADITI, PENAU, HAGEMANN, l'ont d'abord étudié associé à de l'huile d'olive (5 à 30 % de solvant P dans l'huile d'olive) comme véhicule de l'ester méthylique de la pénicilline ou des sels de Ca et de Na de la benzyl pénicilline (pénicilline G). Actuellement, après de nombreux essais, le β phénoxyéthanol est utilisé sans huile, additionné de 2 % d'eau et de 1 % de para-amino-benzoate de butyle (« *Péni-Xétol* »).

Il suffit de dissoudre la pénicilline (200 à 300.000 unités) extemporanément dans 1,5 cm^3 de solvant P, et de faire l'injection par voie intra-musculaire.

Ce corps est très bien toléré sauf chez l'enfant. HUBER (10) signale un coma avec cyanose, 10 minutes après une injection de « *Péni-Xétol* ». Exceptionnellement, il peut donner des escharres au point d'injection. Son pouvoir bactériostatique se maintient de 6 à 8 heures. La courbe donne un clocher moins marqué mais elle est plus prolongée qu'avec la « *Pénicilline-Subtosan* ».

LEVADITI (53) est très satisfait du solvant P, qu'il a appliqué au traitement des blennorragies aiguës masculines. Dans les cas qu'il a traités, une seule injection intrafessière assure la guérison sans récidive dans 88 % des cas. Les récidives sont exceptionnelles et cèdent 24 à 48 heures après une nouvelle injection. L'épreuve de la bière n'a déclenché de rechute qu'une seule fois.

Dans les cas de syphillis, l'association bismuth solvant P déterminerait chez l'homme une stérilisation totale de la moelle osseuse sternale.

C) Enfin des pénicillines retard ont été préparées a partir de substances anesthésiques ou de dérivés de métaux.

Ce sont des PREPARATIONS COMPLEXES.

Sous ce titre nous grouperons les pénicillinates de quinine, la pénicilline procaïne, la pénicilline aluminium.

PENICILLINATE DE QUININE EN SOLUTION HUILEUSE

PENAU et HAGUENANN ont préparé le sel de pénicilline du *5 — Vinyl quinulelidyl 2 — 6 methoxy-quinolyl 4 — carbinol.* Ce composé remarquablement actif, titre 815 unités au mgr. On peut l'utiliser soit en solution dans le solvant P, soit en suspension huileuse fine, dans de l'huile d'olive, à laquelle on ajoute du solvant P. (« *Péni-Quinyl* »). Du fait de l'excipient huileux, d'une part et de sa composition chimique d'autre part, le sel libère lentement l'antibiotique. En conséquence, les taux sanguins efficaces persistent au moins 24 heures après l'injection de 500.000 unités. Visqueux, mais fluide à la température ordinaire, ce composé est facile à injecter, et ceci est rendu encore plus pratique, grâce à un dispositif analogue à la seringue Romansky.

En raison de sa composition, le « *Péni-Quinyl* », peut à la longue avoir un effet dépresseur sur le cœur.

« Le traitement de la blennorragie aigüe masculine par le Pénicillinate de quinine en suspension huileuse a permis de réaliser la guérison définiive dans un pourcentage de 98 % des cas. Cette guérison s'est traduite par la disparition des gonocoques de la secrétion uréthrale chez 71 % des malades en moins de 15 à

24 heures, chez 27 % en moins de 15 heures, et dans une seule observation en 48 heures. L'écoulement s'arrête entre 15 et 24 heures. Le pénicillinate de quinine en suspension huileuse utilisée en l'absence de Bismuth exerce des effets curatifs microbiologiques cliniques et sérologiques satisfaisants. Cependant la négativation des réactions sanguines ne semble pas constamment définitive ; des rechutes ont été observées.

« Mais on ne saurait assez conseiller le traitement de la syphillis par l'association Pénicillinate de quinine-bismuth et cela d'autant plus que selon A. Veisman, l'évaluation de la virulence spécifique de la moëlle osseuse sternale pratiquée chez l'homme avant et après le traitement a permis de constater l'activité stérilisante profonde de cette médication. » (PM 20 IV 49)

PENICILLINATE DE QUININE EN SOLUTION AQUEUSE

Le benzyl pénicillinate de vinyl quinolidyl methoxyquinolyl carbinol cristallisé est très voisin du « *Péniquinyl* » par sa constitution. Les flacons contiennent 300.000 U.O. de pénicilline. Le solvant est du soluté glucosé isotonique. « *L'Aqua-Péni-Quinyl* » agit par ses propriétés physicochimiques. Tandis que dans le « *Péni-Quinyl* », le véhicule est huileux et ajoute son action dans la prolongation de la courbe de pénicillinémie, le solvant n'a pas ici d'effet retard particulier.

La technique d'injection est très simple. La suspension du sel dans le solvant se fait en agitant modérément la préparation. Il faut toutefois éviter de former une mousse.

On peut conserver le mélange pendant 24 heures sans qu'il subisse de modifications et perde de son activité, l'injection n'est pas plus douloureuse qu'une injection de pénicilline ordinaire. Elle ne provoque pas d'accidents.

PENICILLINE PROCAINE

Parmi les composés complexes de pénicilline se range la pénicilline procaïne particulièrement étudiée par HOBBY (39). Elle résulte de la combinaison d'une molécule de pénicilline et d'une molécule de procaïne. C'est une substance cristallisée non pyrogène qui contient 41,5 % de procaïne et dont 50 % des cristaux dépassent 60 microns de longueur.

L'activité théorique de la préparation est de 1.041 U. O. par mmg. et l'activité réelle de 940 mmg.

Les premières préparations ont été faites avec de l'huile de coton, mais l'huile de sésame s'est montrée supérieure. Chaque cm^3 contient 300.000 unités de pénicilline et 125 mmg. de procaïne.

La procaïne étant, comme l'acide para-amino-benzoïque, un facteur antisulfamide, il ne faut pas associer la sulfamidothérapie au traitement par la pénicilline procaïne.

Le mode d'action de la pénicilline procaïne n'est pas connu de façon précise, mais il doit intervenir trois facteurs qui allongent la courbe de pénicillinémie :

1° La faible solubilité de la procaïne pénicilline dans les solutions aqueuses.

2° L'action protectrice de l'huile engainant les particules de pénicilline.

3° L'activité pharmacologique de la procaïne sur les tissus.

La technique d'injection est relativement simple : le produit doit être réchauffé dans le creux de la main et vigoureusement secoué avant d'être injecté, il ne faut pas masser le point d'injection. Celle-ci n'est suivie d'aucune irritation ultérieure. On n'a enregistré aucune perturbation de la fonction rénale. La pénicilline procaïne donne des résultats variables suivant les auteurs.

JONES (43) a pu doser la pénicillinémie dans le sang, 30 heures après les injections. Il a trouvé que la concentration la plus élevée était atteinte 5 heures après l'injection. Au cours de ses dosages, la concentration maxima la plus élevée qu'il ait trouvée s'est élevée à 1,44 U. O.

Pour des doses égales, TUCKER constate que la pénicilline en solution physiologique donne des taux plus élevés mais moins constants que la pénicilline procaïne.

Après une injection de 300.00 U. O., les concentrations sanguines dosables persistent de 24 à 41 heures, tandis que l'antibiotique est excrété pendant 48 à 60 heures dans les urines.

En moyenne l'efficacité de la pénicilline procaïne est assurée pendant 24 heures. La toxicité est minime.

Les travaux poursuivis en Amérique ont montré que les sels de pénicilline associés à des anesthésiques à base de procaïne entraînent la persistance de pénicilline dans le sang, pendant un temps assez long.

En France il existe également une pénicilline procaïne.

Cette préparation est essentiellement constituée par un mélange de pénicilline G sodique, à l'état libre et d'un complexe associant la pénicilline à la procaïne (« *Scurocilline* ») à l'état cristallisé. Un volume réduit (2 cm^3) de poly-vinyl-pyrrolidone en solution à 20 % est utilisé extemporanément comme véhicule, tandis que les formes de pénicilline procaïne américaine ont un solvant huileux.

Le mécanisme d'action est le même que celui de la pénicilline procaïne des auteurs américains.

La préparation se fait facilement : on aspire le solvant visqueux avec une aiguille sans biseau ; la suspension doit être homogène.

Comme toutes les pénicillines retard, la « *Scurocil-*

line » s'injecte en pleine masse musculaire avec une très grosse aiguille. Chaque ampoule contient 300.000 U. O. de pénicilline. On peut dans les cas graves multiplier les injections.

La tolérance à cette préparation est grande, l'injection n'est pas douloureuse.

On sait que certains sujets peuvent présenter une hypersensibilité naturelle, ou acquise par la procaïne, qui peut se traduire notamment par des manifestations de nature allergique, le plus souvent imprévisibles : œdème, prurit avec erythème, eczématisation, voire même état de choc avec vertiges, angoisses, nausées et tendance syncopale.

Il ne semble pas que sous forme d'un complexe pénicilline G procaïne, lentement dissocié dans l'organisme, la procaïne expose à de tels accidents, mais les accidents de la pénicillinothérapie demeurent évidemment possibles.

De toute façon, il n'est pas conseillé d'employer la « *Scurocilline* » chez l'enfant au-dessous d'un an.

PENICILLINE ALUMINIUM

BUCKVALTER et DICKISON ont préparé une suspension de sel de pénicilline et de ***stéarate d'aluminium***, substance hydrophobe, en gelée d'huile d'arachides.

Les auteurs ont comparé l'action de cette nouvelle composition à celle de véhicules connus, au cours d'expérimentations cliniques. L'absorption de tous les sels de pénicilline soumis aux essais a été retardée plus longuement avec le monostéarate d'aluminium en gelée d'huile d'arachides, seule ou mélangée à de la cire. De plus, il est intéressant de noter que la gelée procaïne-pénicilline à très fines particules en huile d'arachides, avec 2 % de monostéarate d'aluminium,

permet une concentration sanguine bien plus prolongée que la même préparation lorsque les particules de pénicilline ont une grande dimension.

Aucun signe d'intolérance ou d'irritation n'a été observé chez les sujets traités, par des préparations au monostéarate d'aluminium, en huile d'arachides, excepté quelques réactions allergiques, semblables à celles que provoque parfois la pénicilline.

Chapitre III

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

Nous avons expérimenté quelques pénicillines retard, parmi les principales ou les plus récemment connues, sur des malades provenant des services de MM. les Professeurs ANDRIEU et TAPIE.

Nous indiquerons brièvement la technique utilisée ; nous exposerons ensuite à titre d'exemple quelques-uns des résultats obtenus lors du dosage de la pénicillinémie au laboratoire.

TECHNIQUE

I. — TECHNIQUE DE L'INJECTION :

La pénicilline, quel que soit sa forme, est administrée à des malades n'ayant pas reçu de pénicilline dans les jours qui précèdent, ou dont le traitement a été arrêté depuis huit jours au moins.

Avant tout essai, chez un malade donné, il est pratiqué un contrôle bactériologique de l'élimination de la pénicilline ordinaire en solution physiologique.

L'injection de la pénicilline retard est faite 48 heures au moins après l'injection de la pénicilline normale.

Des prises de sang sont ensuite effectuées, il nous a paru difficile de multiplier les ponctions veineuses

chez un même sujet ; le nombre des échantillons se trouve forcément restreint. En principe, nous avons pu recueillir du sang 0 h. 30 à 1 heure, 3 heures et suivant les cas 6, 8, 12, 24 et même 36 heures après l'injection de pénicilline retard.

Le sang est prélevé en tube ordinaire avec un matériel stérile ; il est conservé en glacière jusqu'au moment du dosage effectué, en principe dans les 24 heures qui suivent la prise de sang.

II. — TECHNIQUE DU DOSAGE :

Les mesures sont faites sur le sérum par la méthode de dilutions en série, telle qu'elle est pratiquée couramment au laboratoire de l'Institut de Bactériologie de Toulouse.

Le milieu utilisé est le milieu légèrement alcalin et additionné de glucose et de phénol-sulfone, phtaleine, tel qu'il a été mis au point par B. SUREAU (81).

Le germe test est le *Staphyllococcus Oxford* dont la sensibilité moyenne est de 0,03 U. O./cm³.

L'ensemencement du milieu de SUREAU est fait pour 10 cm³, avec dix gouttes d'une dilution au centième, d'une culture de 24 heures, du staphyolocoque Oxford en milieu liquide, bouillon ordinaire ou eau peptonée.

La lecture est faite après 16 et 24 heures d'incubation à l'étuve à 37°, une lecture de vérification est pratiquée au bout de 48 heures.

Les résultats sont faciles à apprécier en tenant compte à la fin du virage de l'indicateur coloré et de la turbidité du milieu.

Le taux limite retenu est la moyenne entre le taux de dilution le plus élevé, permettant la pousse microbienne en 24 heures, et le taux le plus bas inhibiteur.

Ces résultats sont forcément approximatifs puisque les intervalles peuvent être très considérables, mais il nous a paru que leur limite de sensibilité était très suffisante. L'extrême simplicité de la méthode nous l'ont fait préférer à tout autre.

III. — RESULTATS :

1° PENICILLINE EN SOLUTION AQUEUSE

Pour augmenter la durée d'efficacité d'une pénicilline, un premier procédé qui vient tout naturellement à l'esprit consiste à augmenter les doses.

Nous avons représenté sur un même graphique les courbes des concentrations obtenues dans le sang d'un même sujet après l'injection intra-musculaire de 50.000, 100.000, 300.000 et 500.000 unités de pénicilline G sodique en solution physiologique ordinaire.

Ces chiffres ne sont valables que chez un sujet donné mais les rapports entre les concentrations réa-

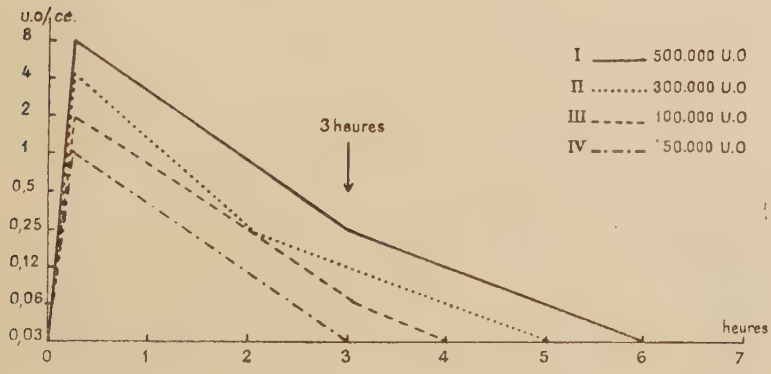

Fig. I

Courbes des taux de pénicillinémie obtenue avec des doses croissantes de pénicilline G sodique en solution physiologique ordinaire.

lisées avec des doses différentes varient peu d'un sujet à un autre. Nous avons pu vérifier ce point sur plusieurs malades.

Nous constatons donc que l'augmentation de la durée de la persistance dans le sang d'un taux de pénicilline efficace n'est pas proportionnel à l'acroissement de la dose de pénicilline injectée.

2° PENICILLINE AU SANG :

Nous avons utilisé la méthode d'**Espinosa**, qui, nous le rappelons, consiste dans le mélange d'une solution de pénicilline contenant 2 % de citrate de soude et de novocaïne et de 5 cm³ de sang provenant d'une ponction veineuse faite au malade, ou à un autre sujet.

Nous avons essayé cette thérapeutique chez plusieurs malades et chez six d'entre eux, nous avons pu pratiquer des dosages de contrôle. Les résultats sont variables avec les doses et les sujets. Nous les avons rapportés sur les courbes de la figure 2.

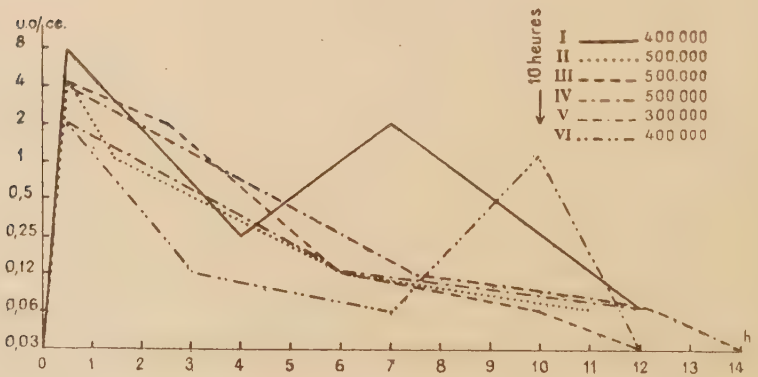

Fig. II

Courbes des taux de péicnillinémie obtenue par la méthode d'Espinosa

En gros, le retard de l'élimination est de 12 heures pour des doses comprises entre 300.000 et 500.000 unités. Au point de vue pratique chez nos sujets, l'injection du mélange au sang a toujours été bien tolérée ; l'addition de novocaïne supprime tout phénomène douloureux et la résorption de cet hématome artificiel n'a pas entraîné d'incidents.

3° SOLVANTS VISQUEUX SYNTHETIQUES

Nous avons contrôlé biologiquement l'activité de deux préparations à base de polyvinyl pyrrolidone (« *Pénicilline-subtosan* ») et de paraphénoxyéthanol (« *Péni-xétol* »).

En utilisant la même dose de pénicilline G (300.000 U. O.) dans les deux cas, les résultats enregistrés sont assez comparables.

La « *Pénicilline-subtosan* » et le « *Péni-xétol* » ont produit chez tous nos malades un retard de 6 heures ; chez 6 sur 8, il dépasse 8 heures. Les concentra-

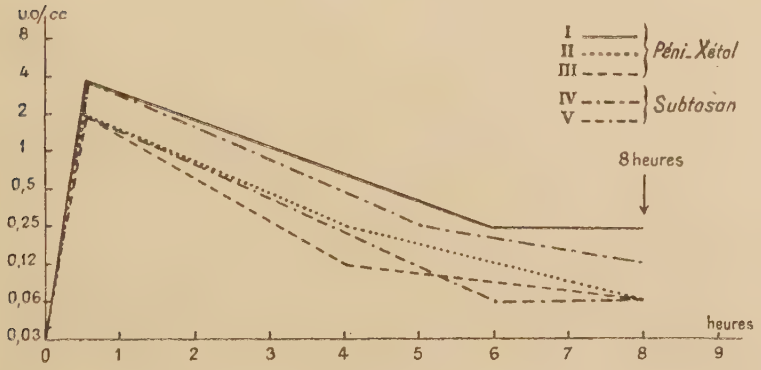

Fig. III

Courbes des taux de pénicillinémie après injection de pénicilline en solvant visqueux synthétique « *Pénicilline-Subtosan* » et « *Péni-Xétol* ».

tions réalisées sont relativement élevées. Au bout d'une demi-heure, on obtient des concentrations de 4 U. O./cm³ et 8 heures après l'injection, les taux de pénicillinémie sont encore supérieurs à 0,06 U. O./cm³.

4° PREPARATIONS COMPLEXES :

Pénicillinate de quinine en solution huileuse :

Ce composé est facile à injecter, bien que visqueux. Nous avons étudié cette pénicilline retard sur 6 malades. Les résultats obtenus nous paraissent très convaincants (fig. 4). Chez 5 malades, les dosages montrent au bout de 24 heures la présence de pénicilline dans le sang à un taux parfois considérable. Chez le sixième, le retard est compris entre 20 et 24 heures. Nous n'avons pas constaté d'accidents. Mais chez certains sujets l'injection était un peu douloureuse ; nous avons pu vérifier que l'addition de 1 cm³ de novocaïne à 1 % fait disparaître cet inconvénient sans altérer l'effet retard de façon sensible.

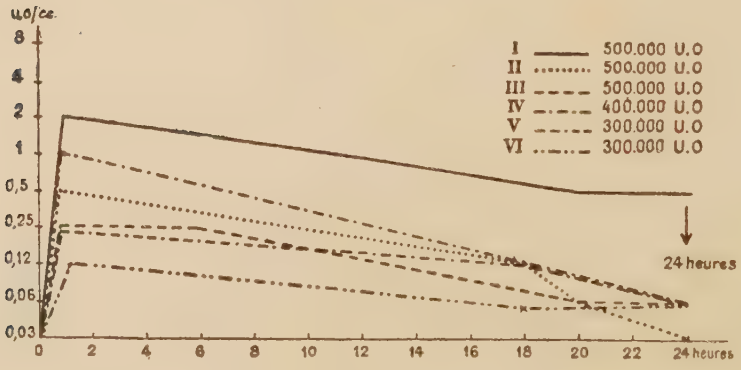

Fig. IV

Courbes des taux de pénicillinémie après injection de pénicillinate de quinine en solution huileuse « *Péni-Quinyl* » chez six malades.

Pénicillinate de quinine en solution aqueuse :

« *L'Aqua Peni Quinyl* » est une pénicilline retard avec laquelle nous n'avons noté aucun incident. Nous avons noté un taux maximum variant de 1 U. O./cm³ à 2,5 U. O./cm³. Ce taux persiste d'ailleurs jusqu'à 3 heures après l'injection. La pénicillinémie est encore supérieure à 0,06 U. O./cm³ au bout de 12 heures. Vingt-quatre heures après l'injection, le sang présente encore une concentration en pénicilline efficace chez trois des malades en expérimentation.

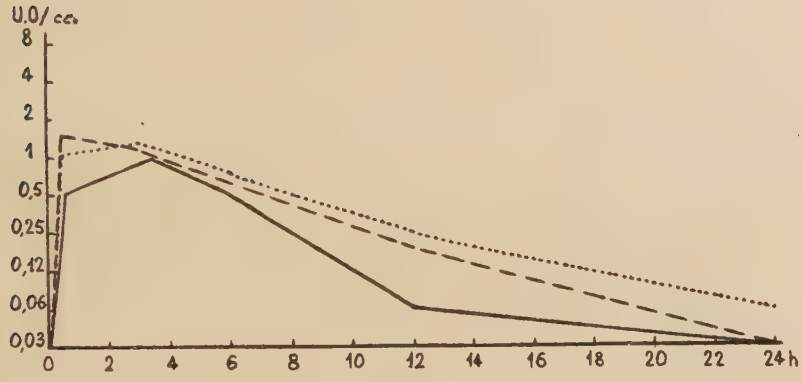

Fig. V

Courbes des taux de pénicillinémie obtenus après injection de pénicillinate de quinine en solution aqueuse (« *Aqua-Péni-Quinyl* »).

« Scurocilline » :

Nous avons obtenu des taux de pénicillinémie initiale supérieurs à 2 U. O./cm³ au bout de 30 minutes. Ces taux s'abaissent rapidement au-dessous de 0,50 U. O./cm³ en trois heures. Vingt-quatre heures après l'injection nous avons décelé 0,03 à 0,06 U. O./cm³ de pénicilline dans le sang.

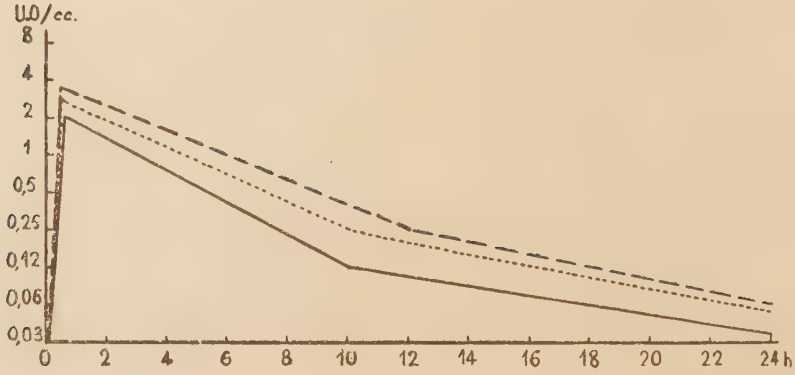

Fig. VI

Courbes des taux de pénicillinémie obtenus après injection de pénicilline-procaïne (formule française) (« *Scurocilline* »).

Association de pénicilline normale en solution aqueuse et de pénicilline retard :

Chez un de nos malades nous avons pratiqué un traitement prolongé par la « *Scurocilline* » administrée à raison de une injection de 300.000 unités toutes les vingt-quatre heures. Nous avons établi la courbe de la pénicillinémie :

— *le premier jour après la première injection de* « *Scurocilline* » (courbe I);

— *le cinquième jour après une série de cinq injections (une par jour) de* « *Scurocilline* » (courbe II);

— *le septième jour, le malade recevait en plus de son injection de* « *Scurocilline* », *une injection de pénicilline Oxford en solution aqueuse* (100.000 U. O. de pénicilline G en solution physiologique) et nous avons établi la courbe de pénicillinémie (courbe III) durant les six premières heures de ce traitement combiné. Nous

avons dû interrompre les prélèvements pour ne pas multiplier les prises de sang. Les résultats sont rapportés figure VII.

Il ressort nettement que les courbes I et II de pénicillinémie après « Scurocilline » ont la même allure générale avec cependant un taux supérieur au cours du traitement par rapport à la pénicillinémie initiale. Par contre, l'association des deux méthodes réalise — au moins pendant la période où elle a pu être appréciée — un taux antibiotique très nettement supérieur.

Il ne s'agit là que de dosages pratiqués sur un seul sujet. Nous n'avons pu répéter cette expérimentation et nous nous garderons d'affirmer des conclusions générales.

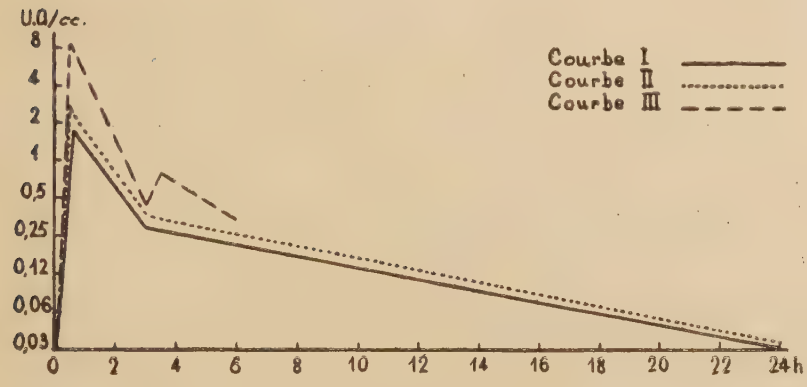

Fig. VII

Courbes des taux de pénicillinémie obtenus après :
— une injection de 300.000 U. O. de Scurocilline (courbe I)
— une série de 5 injections de Scurocilline (courbe II)
— association de pénicilline-procaïne et de pénicilline G (courbe III)

Au moment de la rédaction de ce travail nous avons eu l'occasion d'expérimenter une des dernières

pénicilline retard américaine : *la Crystalline pénicilline procaïne C. S. C.* Nous n'avons pû l'utiliser que chez deux malades chez lesquels nous avons enregistré un taux de pénicillinémie initiale de 0,5 U.O./cm³ persistant 6 heures après l'injection de 300.000 U.O./cm³. Ce taux s'abaisse progressivement aux environs de 0,10 U.O./cm³ en 24 heures. Il est encore supérieur à 0,05 U.O./cm³, 48 heures après l'injection.

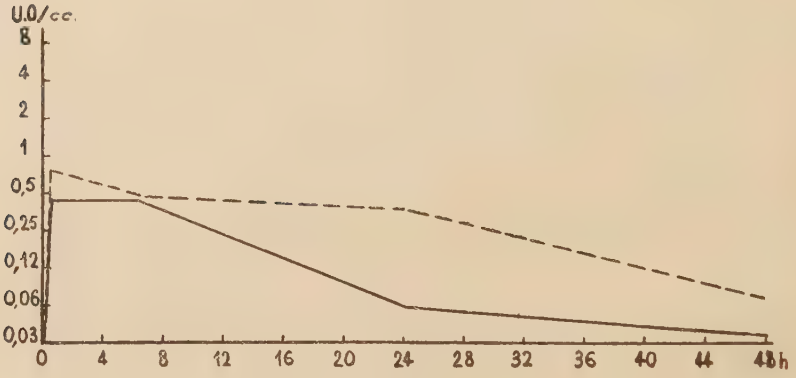

Fig. VIII

Courbes des taux de pénicillinémie obtenus après injection de pénicilline-procaïne (formule américaine)

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LA PENICILLINE RETARD

Au terme de cette étude analytique des différents procédés et après l'exposé des résultats que nous avons enregistrés en pratiquant au Laboratoire les dosages de la pénicillinémie chez des sujets traités à l'aide de certaines de ces préparations, nous voudrions essayer de dégager quelques idées générales sur l'état actuel, les possibilités théoriques et l'utilisation pratique de ce mode de pénicillinothérapie.

CLASSIFICATION DES DIFFERENTS PROCEDES

Nous avons groupé les solutions proposées en deux catégories :

1° Les procédés qui visent à retarder l'élimination en réalisant un blocage rénal (caronamide par exemple).

2° Ceux qui ont pour objectif de ralentir l'absorption de l'antibiotique,

— soit en freinant le passage de la pénicilline dans la circulation générale par une vasoconstriction locale au point d'injection,

— soit en utilisant des substances à résorption lente : produits huileux (méthode de Romansky) ou visqueux (Polyvinyl Pyrrolidone ou Phénoxétol) comme solvants de la pénicilline ordinaire, ou sels complexes de pénicilline (Pénicillinate de quinine — Pénicilline Procaïne...)

Nous n'avons aucune expérience de l'utilisation du caronamide qui, nous l'avons vu, a donné entre les mains de certains auteurs, de très bons résultats.

Nous avons pu étudier seulement quelques solvants huileux ou visqueux et quelques sels complexes de pénicilline à résorption lente.

Tous nous ont paru doués d'un effet retard notable. La durée de pénicillinémie efficace est très supérieure avec ces préparations à ce qu'elle est avec la même dose de pénicilline injectée en solution physiologique ordinaire chez le même sujet.

L'effet retard varie considérablement suivant les préparations, et on peut classer ces procédés comme MM. MARTIN (57), VELU (88) et la plupart des auteurs en deux groupes :

1° *Les pénicillines retard à « court terme »* capables après l'injection de maintenir dans le sang un taux bactériostatique suffisant pendant 6 à 12 heures.

2° *Les pénicillines retard à « long terme »* dont l'effet se prolonge durant au moins 24 heures.

Les pénicillines retard a court terme :

Cette première catégorie comprend des formules de principe très différent :

Des préparations de « dépannage » comme l'huile camphrée qui donnerait un retard de 6 à 8 heures ; nous pouvons en rapprocher la méthode au sang d'ESPINOSA (29), qui nous a paru donner un retard de 10 heures en moyenne, mais qui présente l'inconvénient de donner une absorption irrégulière et par à coup. C'est une méthode de fortune dont le seul intérêt est d'être à la portée de tous les praticiens et dont le mérite est peut-être d'avoir attiré l'attention sur la valeur de l'association pénicilline procaïne.

Les solvants huileux (huile d'olive, huile de sésame, huile cholestérolée, etc...) ont surtout un intérêt doctrinal. La préparation française spécialisée

sous le nom de « *Pénicisolvant* » nous a donné des retards de 6 à 8 heures, mais nous l'avons expérimenté sur une trop petite échelle pour pouvoir faire état de ces résultats. Toutes ces préparations nécessitent d'ailleurs une manipulation délicate et la résorption du support huileux entraîne parfois des incidents.

Nous avons rapporté les résultats des dosages concernant 2 solvants visqueux : Polyvinyl pyrrolydone et Phénoxétol. Tous les deux avec 200.000 à 300.000 U.O. de pénicilline G donnent un retard compris entre 6 et 8 heures.

Nous avons enregistré pour ces deux préparations des courbes de pénicillinémie assez comparables. R. MARTIN et ses collaborateurs (57) font remarquer que le « *Subtosan* » donnerait un clocher initial plus marqué que le solvant P, la pente serait plus rapide et la durée moindre.

L'injection de pénicilline subtosan est assez incommode. Il faut 10 cm^3 de solvant pour dissoudre 200.000 U. L'injection est donc volumineuse, elle doit être répétée 3 ou 4 fois par jour, elle peut devenir rapidement douloureuse. Elle entraîne souvent des incidents de résorption, et elle aurait même chez certains sujets entraîné une légère réaction thermique d'ordre toxique.

On ne peut donc lui demander qu'un traitement de courte durée ou mieux la réserver pour la nuit, permettant ainsi de supprimer une injection de pénicilline en solution aqueuse.

L'injection de « *Péni-Xétol* », est plus facile à réaliser en pratique : le volume du solvant est plus réduit, la présence de para-amino-benzoate de Butyle à 1 % rend l'injection parfaitement indolore. Chez l'adulte cette préparation est en général bien tolérée, et permet des traitements d'une certaine durée. Chez l'enfant par contre on a signalé des accidents (40). Il est conseillé de ne pas recourir à cette formule au-dessous de six ans.

Ces pénicillines retard à court terme, sont donc théoriquement satisfaisantes et pratiquement utilisables à condition de retenir que leur retard n'excède pratiquement jamais 8 heures, et qu'il est parfois de 6 heures seulement ; il faut par conséquent pratiquer 3 ou même 4 injections par jour ; le gain est minime, les indications sont donc limitées : diminution des injections nocturnes à peu près uniquement.

C'est vraisemblablement une posologie incorrecte de ces Pénicillines retard à court terme (une injection par 24 heures de « pénicilline subtosan » ou de « *Péni-Xétol* », par exemple) qui a fait déconsidérer à tort une telle méthode.

Les pénicillines retard a long terme :

La plus célèbre et la plus ancienne est la méthode de Romansky ; nous en avons exposé les avantages — retard d'au moins 24 heures — et les inconvénients — délicate à injecter, difficile à résorber. D'autres supports ont été utilisés, mais nous n'avons pu nous en procurer. Nous avons par contre utilisé deux groupes de préparations intéressantes :

Le pénicillinate de quinine en solution huileuse « *Péni-Quinyl* » et en solution aqueuse « *Aqua-Péni-Quinyl* ».

La pénicilline procaïne : « *Scurocilline* » Française et Pénicilline procaïne en huile d'arachide et monostéarate d'aluminium « américaine ».

Nous avons une expérience trop récente et trop réduite de la pénicilline procaïne aluminium américaine, pour en faire état, mais comme les préparations françaises, elle nous a paru donner un retard au moins égal à 24 heures.

Toutes ces préparations de pénicilline retard à long terme, apparaissent donc biologiquement comme efficaces, c'est-à-dire capables de maintenir en perma-

nence dans le sang, pendant un temps variable selon les produits, mais toujours supérieur ou égal à 24 heures, un taux antibiotique. Il est donc théoriquement possible de remplacer ainsi par une seule injection, les 8 injections quotidiennes de Pénicilline normale en solution aqueuse.

ETUDE CRITIQUE

Dans l'état actuel de la biochimie des thérapeutiques antibiotiques, ces préparations méritent d'être utilisées et appréciées à leur juste valeur, il est malheureusement très difficile de comparer des résultats cliniques ; il n'est pas possible d'expérimenter en parallèle sur l'homme atteint d'une affection bactérienne, l'action comparée de ces produits retard, et de la pénicilline normale. Les résultats rapportés par les auteurs concernent le plus souvent des cas de maladies vénériennes où les résultats sont difficiles à apprécier, comme dans la syphilis, ou à comparer, comme dans les gonococcies.

Faute d'une expérience suffisante en thérapeutique clinique, nous nous bornerons à une étude comparative des courbes de pénicillinémie réalisée par l'une ou l'autre de ces méthodes de pénicillinothérapie.

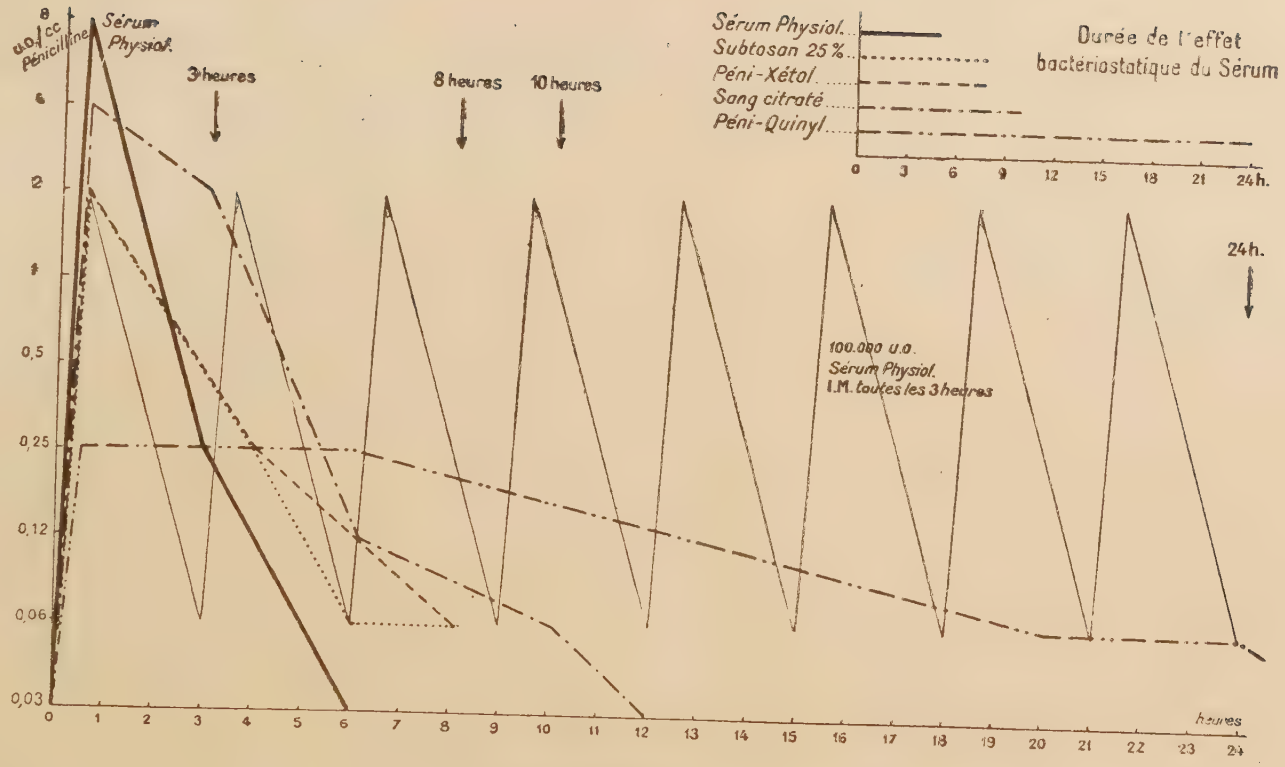

Fig. IX

Courbes des taux de pénicillinémie obtenus avec quelques pénicillines retard.

La figure n° 9 permet de comparer graphiquement les courbes de pénicillinémie réalisées par l'injection de :

— 500.000 unités de pénicilline en solution physiologique et de pénicillinate de quinine en suspension huileuse ;

— 300.000 unités en solvant visqueux : *polyvinyl pyrrolidone* et *Péni-Xétol* ;

— 100.000 unités en solution physiologique en injections répétées toutes les trois heures.

Il ressort nettement de l'examen de ces graphiques que l'étalement dans le temps de la pénicillinémie obtenue par suite du ralentissement de l'absorption in situ de la pénicilline retard va en général de pair avec un abaissement des taux de pénicilline sanguine : à la flèche courte et haute de la pénicillinémie produite par une injection de pénicilline aqueuse s'oppose le plateau prolongé mais plus bas donné par l'injection de pénicilline retard.

Le problème se trouve donc posé de savoir s'il faut préférer cette succession de clochers et de « trous » réalisés périodiquement par la pénicilline normale en solution aqueuse, ou la courbe régulièrement décroissante de la pénicilline retard.

Dès le début de la pénicillinothérapie, les clochers ont eu leurs partisans ; on leur attribuait une action comparable sur les germes à celles de coups de béliers répétés ; les faits expérimentaux et cliniques ne permettent pas de juger.

BIGGER (4) a même préconisé des traitements discontinus pour permettre à des germes « latents », sur lesquels la pénicilline est sans action, les « *persisters* » comme il les appelle, de se multiplier — ils deviennent ainsi vulnérables, et ils sont tués ensuite. Ce n'est là qu'une hypothèse étayée par des considérations théoriques. Nous pensons avec VELU (82)

que le risque pour un germe placé à des doses infra-bactériostatiques d'acquérir une pénicillinorésistance, s'il est rare, est pourtant trop grave pour qu'on puisse le courir.

Toutefois, la notion de germe « *persisters* » de BIGGER a conduit MOLLARET (60) à proposer une règle alors nouvelle pour la conduite de la pénicillino-thérapie et à laquelle nous nous rallions entièrement : traitement d'attaque avec la dose optimum d'emblée, traitement d'entretien, conduit avec la même dose aussi longtemps qu'il est nécessaire, interruption brutale ; si après 24 heures d'arrêt de la médication on a quelques raisons de redouter une persistance du processus infectieux, reprise du traitement avec des doses doubles.

On admet de plus en plus aujourd'hui avec MARTIN (57), VELU (88) et la plupart des biologistes qui ont abordé cette question, que ce qui compte en définitive, c'est ***la régularité des courbes de pénicillinémie***, le maintien sans discontinuité dans le sang d'un taux bactériostatique et même bactériolytique.

A ce point de vue, les pénicillines retard à long terme apparaissent donc comme pleinement satisfaisantes à condition évidemment de répéter les injections à une fréquence convenable basée sur la durée d'une pénicillinémie efficace.

Il ne faut pas se hâter de dire que les préparations retard présentent à ce point de vue une supériorité certaine sur la pénicilline en solution aqueuse. Aussi dans le cas présenté par la figure 9, l'injection intramusculaire de 100.000 unités toutes les trois heures — soit 800.000 unités par jour — donne bien une flèche de 2 U. O./cm^3, une heure après la piqûre, mais la courbe ne tombe jamais au-dessous de 0,06 U. O./cm^3 ; l'ensemble réalise donc bien le maintien dans le sang d'un taux constamment supérieur à celui considéré comme inhibiteur pour un germe sensible

(0,03 U. O./cm³). On peut parler ici de flèches, mais non de « trous ». Il n'y a théoriquement ni risque de pénicillinorésistance acquise, ni possibilité de survie de germes « persisters ».

Il faut cependant reconnaître que les pénicillines retard à long terme réalisent le même taux minimum en permanence avec une dose antibiotique moindre que la méthode classique de huit injections par jour.

Variations individuelles :

Il ne faut jamais perdre de vue le rôle considérable des facteurs individuels dans le cycle de la pénicilline dans l'organisme.

On sait par exemple que trois heures après l'injection d'une dose modérée de pénicilline en solution salée physiologique, 70 % seulement des malades conservent encore un taux de pénicillinémie suffisant.

Les dosages que nous avons pratiqués nous ont montré qu'il en est certainement de même avec les pénicillines retard ; d'une façon générale, les taux de pénicillinémie obtenus après l'injection d'une de ces préparations sont plus difficiles à prévoir qu'après celle de pénicilline aqueuse, une certaine irrégularité dans l'absorption locale de la substance active pouvant toujours intervenir.

Tel malade qui élimine une dose de 50.000 unités en sérum physiologique en deux heures, élimine en 4 à 5 heures 200.000 unités de « pénicilline subtosan », et en 15 à 18 heures, 500.000 unités de « Péni-Quinyl ». Dans un tel cas le risque est donc grand : selon la préparation choisie, le malade restera de 3 à 9 heures sans traitement ou — ce qui est plus grave — avec un traitement insuffisant et ceci se répètera aussi longtemps que durera la série d'injections.

Il convient donc lorsque l'on prescrit ces préparations au cours d'infections graves, de contrôler le

taux sanguin de pénicillinémie, par des dosages et d'établir pour le malade une courbe d'élimination.

D'après R. MARTIN et ses collaborateurs (57) une épreuve préliminaire de l'élimination urinaire par la phénol-sulfonephtaleine, permettra de prévoir l'élimination de la pénicilline. Ces auteurs illustrent l'importance de ce contrôle de la pénicilline par une observation très démonstrative :

Observation

M. F., âgé de 52 ans, entre pour endocardite lente infectieuse à streptocoques. L'étude du germe montre qu'il s'agit d'un streptocoque hemolytique peu sensible à la pénicilline puisqu'il faut in vitro 0,15 unités par cm³ pour l'inhiber.

On prescrit 500.000 unités de pénicilline G par 24 heures, soit 100.000 unités toutes les trois heures ; aucune amélioration n'apparaît ; la dose est doublée sans plus de succès et nous nous apercevons que le malade élimine très rapidement sa pénicilline puisqu'avec 100.000 unités par injection, on ne retrouve dans son sérum que 0,13 unités au bout de 1 h. ½ et 0,03 unités ou bout de 2 h. ½.

Nous obtenons par contre une sédation immédiate des symptômes dès que nous administrons à notre malade 1.000.000 d'unités toutes les 4 heures ; la pénicilline ne tombe jamais au-dessous de 0,25 unités. Nous avons par la suite essayé chez ce malade toute une série de préparation retard, toutes se sont révélées efficaces, à condition de précipiter leur rythme d'injection ; c'est ainsi que nous lui avons administré : soit 300.000 unités de pénicilline toutes les 4 heures, soit 500.000 unités de « Péni-Quinyl » toutes les 6 heures.

Les courbes de pénicillinémie s'étant montrées satisfaisantes, nous avons pu ensuite ramener les doses à 300.000 unités de pénicilline solvant P toutes les 6 heures ou 500.000 unités de « Péni-Quinyl » toutes les 12 heures.

Variations de la pénicillinémie au cours du traitement :

En plus des variations individuelles on peut enregistrer chez un même sujet, avec les pénicillines retard,

des variations de la courbe de pénicillinémie selon la phase du traitement pendant laquelle elle est établie.

VELU (88) en a proposé une explication séduisante. Il distingue au cours d'un traitement prolongé par la pénicilline retard :

a) *Une pénicillinémie initiale* consécutive à une injection isolée de pénicilline ou à la première injection d'une série, elle comporte un clocher net, une pente accusée, une élimination rapide ; son établissement ne peut avoir d'intérêt pratique que pour les traitements de très courte durée (cure ambulatoire de blennorragie par exemple).

b) *Une pénicillinémie d'accumulation* telle qu'on peut l'enregistrer au cours d'un traitement qui comporte plusieurs injections suivant un rythme donné. La répétition des injections de pénicilline retard provoque dans le sang l'accumulation de l'antibiotique, l'apport de celui-ci pouvant dépasser au cours des premières injections l'élimination urinaire. Un état d'équilibre s'établit ensuite, la courbe de pénicillinémie prend un caractère particulier, elle tend à estomper les clochers et à s'applatir.

L'allure de la courbe est évidemment fonction de facteurs individuels, de la nature, de la préparation retard utilisée, de la dose administrée et de la fréquence des injections, lorsqu'on accélère ce rythme la courbe devient presque horizontale, et on ne voit plus de clocher. C'est évidemment cette courbe de pénicillinémie d'accumulation établie au cours du traitement qui est la plus intéressante à étudier ; elle permet de prévoir si les taux désirés sont obtenus aussi bien pour la pointe, qu'au moment de l'injection suivante ; c'est donc d'elle qu'on pourra tirer une prévision des possibilités thérapeutiques.

c) *Une pénicillinémie d'élimination* après la fin du traitement qui a exigé une série d'injections ; cette

élimination peut être fort lente : ainsi après un traitement de 20 jours par le « *Péni-Quinyl* » VELU (88) aurait noté une pénicillinémie de l'ordre de 0,07 U. O./cm³ au dixième et même au dix-huitième jour, après l'arrêt du traitement. On pourra ainsi concevoir la pénicillinothérapie par séries successives d'injections quotidiennes de pénicilline retard, séparées par des intervalles d'une certaine durée.

Le seul mode correct de conduite de la pénicillinothérapie reste donc sans aucun doute celui qui découle du contrôle bactériologique de la thérapeutique.

Il est bien évident qu'à la condition d'établir pour chaque malade la courbe d'élimination de la préparation choisie, il n'y a aucune raison de priver un malade des avantages de la pénicilline retard.

Mais, en dehors de quelques centres hospitaliers, il ne saurait être question de pratiquer chez tout malade justiciable d'un traitement par la pénicilline des dosages de contrôle, avant de fixer la posologie. En admettant d'ailleurs que ce soit possible, la courbe de pénicillinémie ne donne encore qu'une indication grossière qui prend une valeur précise, quand on connaît la sensibilité à la pénicilline du germe en cause, et il est bien rare que celui-ci puisse être isolé avant l'institution du traitement.

INDICATIONS DE LA PENICILLINE RETARD

C'est pourquoi, nous croyons dans l'état actuel de la question, que le problème peut être provisoirement résolu de la façon suivante :

1° Dans les *infections graves à évolution aiguë* (miningite suppurée, bronchopneumonie, septicémie aiguë, etc...), on court moins de risques à répéter toutes les trois heures des injections intra-musculaires de pénicilline en solution aqueuse, qu'en utilisant les préparations retard.

2° *Dans les infections graves à évolution subaiguë ou chronique*, maladie d'Osler par exemple, il est prudent d'agir de même tant que l'on ne connaît pas avec précision la sensibilité du germe en cause, et la courbe d'élimination de la pénicilline chez le malade, avec la préparation retard choise.

Par contre, lorsqu'on possède ces données, ou lorsque la phase d'attaque du traitement est terminée, les pénicillines retard peuvent permettre dans la cure de consolidation d'espacer les injections tout en maintenant le taux de bactériostatique dans le sang.

3° La pénicilline retard peut encore rendre des services précieux dans le cas *d'infections sans gravité vitale*, comme furonculose, eczémas infectés, angines, lymphangites, etc... Les vénérologistes l'utilisent aussi volontiers comme traitement ambulatoire de la blennorragie et de la syphilis.

M. ANDRIEU et ses élèves (1) mentionnent comme indication éventuelle de la pénicilline retard la prophylaxie de certaines maladies infectieuses graves comme la méningite cérébro-spinale ou des complications infectieuses secondaires au cours de la grippe ou de la scarlatine. R. MARTIN et ses collaborateurs (57) proscrivent l'utilisation prophyllactique de la pénicilline au nom de considérations théoriques. Le danger de sulfamido-résistance du méningocoque est certainement plus grand que celui de la pénicillino-résistance acquise, dont la possibilité même est encore discutée, et il arrive qu'on soit amené, en milieu militaire par exemple, à envisager des mesures prophylactiques. Nous pensons que, dans ce cas, la pénicilline peut être utilisée avec profit.

4° Nous pensons enfin que la pénicilline retard peut encore rendre de très grands services comme méthode de *traitement de fond* de certaines affections graves.

Elle permet de réaliser une pénicillinémie de base permanente et régulière, sur laquelle des injections de pénicilline aqueuse toutes les deux ou trois heures viendront ajouter les clochers. L'ensemble donnant un taux de pénicillinémie pratiquement irréalisable avec la pénicilline ordinaire. Ceci permettra peut-être de juguler certaines affections à germes peu sensibles, comme peuvent l'être les germes responsables de l'endocardite bactérienne subaiguë par exemple. Il semble qu'il puisse y avoir là non plus une indication mineure pour le traitement par le praticien d'une affection relativement bénigne, mais une indication majeure pour la conduite thérapeutique dans un centre spécialisé d'une affection d'une extrême gravité.

Conclusion

1° Dans l'état actuel de nos connaissances sur le mode d'action de la pénicilline et les résultats enregistrés au cours de la pénicillinothérapie, le seul mode d'administration correct de l'antibiotique est celui qui réalise en permanence dans l'organisme une concentration antibactérienne efficace au contact même du foyer bactérien.

Un succès thérapeutique ne nous paraît possible que si le taux local ou sanguin en antibiotique dépasse en permanence le degré de sensibilité microbienne.

2° La connaissance du cycle de la pénicilline dans l'organisme indique qu'en raison de la rapidité de l'absorption locale et de l'élimination urinaire de l'antibiotique, la seule méthode sûre d'administration de la pénicilline en solution physiologique est l'injection intra-musculaire répétée toutes les trois heures.

3° Les différents procédés de pénicilline retard proposés visent :

a) à retarder l'élimination rénale comme le caronamide dont nous n'avons aucune expérience.

b) à ralentir l'absorption locale au niveau du point d'injection,

— en réalisant une vaso-constriction locale.

— en utilisant des véhicules appropriés comme supports de la pénicilline (pénicilline oléocireuse, solvant visqueux) ou des sels complexes libérant lentement la substance active (pénicillinate de quinine — pénicilline procaïne).

4° D'après l'étude des courbes de pénicillinémie on peut distinguer :

a) les pénicillines retard à court terme (pénicilline poly-vinyl pyrrolidone et pénixétol) dont le retard n'excède pas 8 heures.

b) les pénicillines retard à long terme (pénicillinate de quinine, pénicilline procaïne) dont le retard dure au moins 24 heures.

5° Toutes ces préparations sont théoriquement utilisables à condition de tenir compte de la durée de l'effet retard et d'adopter le rythme d'injection convenable. Les pénicillines retard à long terme sont en pratique, les mieux tolérées et les plus intéressantes.

Les courbes de pénicillinémie qu'elles réalisent sont plus étendues mais plus aplaties que celles de la pénicilline aqueuse.

6° Il n'est pas sûr que les clochers de pénicillinémie soient aussi utiles qu'on l'a cru au début ; l'essentiel c'est *le maintien en permanence d'une pénicillinémie suffisante.* Il importe de tenir compte des variations du cycle de la pénicillinémie suivant les individus et au cours du traitemnt (pénicillinémie initiale d'accumulation), et de souligner l'importance du contrôle bactériologique de la pénicillinothérapie toutes les fois que c'est possible.

7° En pratique dans l'état actuel de la question :

a) on peut remplacer la pénicilline normale par la pénicilline retard.

— Dans la cure de consolidation d'affections graves, dont le traitement d'attaque doit être entrepris par des injections intra-musculaires en solution aqueuse, toutes les trois heures.

— Dans le traitement d'affections sans gravité vitale,

—Dans la prévention de certaines affections contagieuses, ou des complications secondaires de maladies infectieuses.

b) Il est imprudent d'entreprendre le traitement d'attaque d'une infection grave par la pénicilline retard tant que l'on ne connaît pas la sensibilité à la pénicilline du germe en cause, et le cycle d'élimination de la préparation choisie.

c) Il peut être intéressant d'associer la pénicilline retard à la pénicilline normale :

— En début de traitement de façon à réaliser d'emblée une pénicillinémie efficace.

En cours de traitement d'une affection grave et prolongée l'association des deux méthodes permettant de réaliser une pénicillinémie élevée très supérieure à celle qui serait obtenue par l'une ou l'autre de ces méthodes.

8° Avant de conclure en clinique à l'échec de la pénicillinothérapie, au cours du traitemnt d'une infection à germe sensible, il importe de s'assurer qu'un taux antibiotique efficace est réalisé en permanence au contact même du foyer bactérien.

Le Président de la Thèse : ANDRIEU.

Vu, le Doyen : LEFEVRE.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 21 décembre 1949

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :

Pour le Recteur : Le Doyen délégué,
DUPOUY.

BIBLIOGRAPHIE

1 ANDRIEU G., Mme ENJALBERT et MONNIER J. — « Indications et limites de la pénicilline retard », Soc. Méd., Toulouse, 21 décembre 1948.

2 ANDRIEU G., Mme ENJALBERT et MONNIER J. — « La pénicilline retard : possibilités théoriques, utilisations pratiques ». Toulouse Médical, mai 49 (237-238).

3 BICKEL G. et PLATNER H.-C. — « Le traitement des infections bactériennes par la pénicilline en solution aqueuse administrée à de longs intervalles. Presse Médicale, 1949, 37.

4 BIGGER J.-W. — « Synergic action of pénicillin and sulfonamides ». Lancet 1944, 29, 142.

5 BLECHMANN G. — « Sur l'emploi de la pénicilline par voie buccale en pédiatrie ». Sté Médico-Chirurgicale Hp. Libres 3-V-47.

6 BLECHMANN G. — « Les accidents locaux par la pénicilline ». Archives hospitalières, 1948, n° 4, p. 120.

7 BOGER W.-P., KAY C.-F., EISMAN S.-H., YEOMAN E.-E. — « Caronamid, a compound that inhibitis penicillin excretion, by the renal tubulis, applied to the treatment of subacute bacterial endocarditis ». Amér. Jour. Méd. Sci. 1947, 214, 493.502.

8 BOLGERT M., LEVY G. et CESAR R.-S. — « A propos de la pénicilline retard ». Annales de Dermato et Syphilligraphie, n° 12, déc. 47.

9 BRINDLE H., FAIRBROTHER R.-W et JAKSON F.-B. — « Penicillin in 1 % Beeswax Arachis Oil », Lancet 1947, n° 6.475.

10 CAMELIN, CARNUNG, VIGNEAU, FORESTIER. — « Les causes d'échecs de la pénicillinothérapie dans certaines endocardites infectieuses malignes à évolution prolongée à hémocultures négatives ». Soc. Méd. Milit. Française, 1947, 7, 166-169.

11 CARLINFANTI. — « Use of tourniquet to prolong the effetc of penicillin ». Lancet, 19 avril 1947, n° 6.451, 521-522.

12 CHABBERT Yves. — « Contribution à l'étude du dosage de la pénicilline en clinique ; application de la méthode de B. Sureau ». Thèse Bordeaux, 1947.

13 CHAVANNAZ & LEGER. — « La pénicilline retard ». Bull. Académie de Chirurgie, 5 novembre 1947, Presse Médicale, 8 novembre 1947, n° 66, p. 765.

14 CHINN B.-D., SOLANSKY and I.-G. MURPHY. — « Traitement blennorragie par injection unique de la pénicilline dans un mélange d'huile et de cire d'abeilles ». J. A. M. A., 1946, **131**, 360.

15 COHN A., KORNBLITH B.-A. and GRUNSTEIN J. — « Pénicilline par voie buccale dans le traitement de la blennorragie ». Amer. Jour. of Syphil. Gonor and Vener Dis., 1946, **30**, 485-489.

16 COHN A., T. ROSENTHAL et I. GRUNSTEIN. — « Observations de syphillis récentes traitées par la pénicilline en différents véhicules et par voie buccale ». Amer J. of Syphil. Gonor et Vener. Dis, 1949, **33**, 27-33.

17 COLES R.-B., BARKER A.-N., ROBERTSON E.-A. and COWAN S.-T. — « Agar for local pénicillin thérapy ». Lancet, 1945, n° 6.354, p. 720.

18 CROSSON J.-W., BOGER W.-P., SHAWCC and MILLER A.-K. — « La caronamide utilisée pour augmenter la concentration plasmatique de la pénicilline chez l'homme ». J. A. M. A., 1947, **134**, 1.528.

19 DERZAVIS J.-L. and BEINSTEIN J. — « Dermatite exfoliatrice gangreneuse hémorragique après traitement par les pénicilline dans huile et cire ; réactions combinées immédiates et tardives ». J. A. M. A., 1948, **136**, 1.070.

20 DESTOUCHES. — « Les pénicillines retard à long terme et la notion d'accumulation ». P. M., 2-VII-49, 619. Acad. des Sciences, 20-VI-49.

21 DESTOUCHES P., DECARIS D., H. VELU et M. KARATCHENZEFF. — « Les pénicillines retards en long terme et la notion d'accumulation ». C. R. Acad. Sci., 1949, **228**, 25, 2.066-2.068.

22 DONZELOT E., H. KAUFMANN et J.-E. Escalle. — « Traitement des formes graves d'endocardite infectieuse subaiguë par la perfusion intra-veineuse de

pénicilline associée à l'héparine et à la caronamide ». Sté Médicale des Hôp. de Paris, séance du 11-3-49, in Crill. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1949, **11** et **12**, 466-475.

23 DOWLING H.-F., ROMANSKY M.-J., WELCH H., ROBINSON J.-A., CHANDLER V.-L., ZELLER W. and HIRSH H.-L. — « Liquid versus solid penicillin in oil and wax ». J. A. M. A., 1947, **135**, 565-569.

24 DUREL P. et LACROUX C. — « Un nouveau véhicule retard pour les médicaments ». Gazette Médicale de France, 1946, n° **6**, 151.

25 DUREL, RATNER V. et SIBOULET A. — « L'emploi de la pénicilline retard dans la blennorragie ». Presse Médicale, 8 mars 1947, n° **15**, 167.

26 EMERY J.-L., ROSE L.-M, STEWART S.-M. et WAYNE E.-J. — « Emploi de procaïne pénicilline avec monostéarate d'aluminium en pédiatrie ». Brit. Méd. J., 1949, n° 4.616, 1.110-1.112.

27 EMERY J.-L., STEWART S.-M. et D.-G.-H. STONE. — « Emploi de la pénicilline procaïne chez les enfants ». Brit. Méd. J., 1949, n° 4.616, 845-846.

28 ERCOLI N., HUEPER W.-C., LANDIS L., SCHWARTZ B.-S., RUEALLY F.-J. — « New vehicle for parenteral repository penicillin thérapy ». J. A. M. A., 1948, **138**, 115-117.

29 ESPINOSA et CORRIA R. — « Mode d'administration de la pénicilline ». British Med. Journ., 1947, n° 4.491, p. 197.

30 FORESTIER. — « Traitement par la pénicilline de l'endocardite d'Osler ». Thèse Lyon, 1947.

31 GATE, PELLERAT J., MOINDRAT R. et DEVIC M. — « Résultats obtenus avec la pénicilline G, huile d'arachides, cire d'abeilles, dans le traitement de la blennorragie ». J. Société Française de Dermatologie, 21 nov. 1947.

32 GATE, PELLERAT J. — « L'association pénicilline P.V.P. dans le traitement de la blennorragie masculine ». Lyon Médical, 12 janvier 1947, n° 2, **34**.

33 GATE, PELLERAT J. — « L'association pénicilline P.V.P. dans le traitement de la syphilis récente ». Am. derm. Syph., 1946, n° 11, 707.

34 GOLDSTEIN A. — « Antibactérial chemothérapy ». New england Journal of Medecine, 1949, **240**, 98-107, 137-147, 180-188.

35 GUILLERET M.-P. — « Résultats du traitement de la blennorragie aiguë par la pénicilline G à dose unique en suspension huile et cire d'abeilles ». Lyon Médical, 1948, **16**, 275-276.

36 HERREL W.-E., NICHOLS D.-R. and HEILMAN F.-R. — « La procaïne pénicilline G (Duracillin), un nouveau sel de pénicilline qui prolonge l'action de la pénicilline ». Proceed of the Staff Neet of the Maye Clinic, 1947, **22**, 567.

37 HERRELL, NICHOLS and HEILMANN. — « Procaïne pénicilline G ». The Pharmaceutic Jl, 1948, **166**, p. 62.

38 HEWITT W.-L., WHITTLESEY P. et KEFFER C.-S. — « Sérum concentration of pénicillin following administration of crystalline pénicilline G procaïne in oil ». New England J. Méd., 1948, **239**, 286-290.

39 HOBBY G.-L., BROWN E. et PATELSKI R.-A. — « Activité biologique de la procaïne pénicilline cristallisée in vitro et in vivo ». Proceedings of the Société for Expérimental Biology and Médecine, 48, **67**, 6-14.

40 HUBER J. — « Un cas d'intoxication chez le nourrisson par la pénicilline phénoxy-éthanol », Société de Pédiatrie, 12 juillet 1949, Semaine des Hôpitaux de Paris, 1949, 3.024.

41 HUSSENSTEIN J. — « Autohémothérapie et pénicilline dans le traitement des phlébites ». Semaine des Hôpitaux, 21 décembre 1947, n° **47**, 2.861.

42 HYNSON, WESTCOTT and DUNNING I.-N.-C. — « Nouvelles pénicillines aluminium ». Amer J. of obst. and gynéco, 1948, **55**.

43 JONES P.-F. and SHOOTER R.-A. — « Pénicilline procaïne : effet d'injections uniques quotidiennes ». Brit. Med. Jour., 1948, n° **4.586**, 933.

44 JONES LLOYD T.-R., DONALDSON E.-M., ALLEN S.-J. — « Traitement de la blennorragie après injection unique de pénicilline ». Lancet, 13 avril 1946, n° **6.398**, 526.

45 KARATCHENZEFF, DESTOUCHES, DECARIS et VELU. — « Les pénicillines retard à court terme peuvent-elles remplacer les formes en solution aqueuse ? » Acad. de Méd., 10-V-49, in Sem. des Hôp., 26-V-49, 1.687.

46 KAUFMAN P.-K. — « Emploi clinique de la pénicilline dans une émulsion eau dans l'huile ». J. A. M. A., 1947, **135**, p. 62.

47 KOCH R.-A. — « Traitement ambulatoire intensif de la

syphilis par la pénicilline calcique dans l'huile et la cire ». Amer. Jour. of Syphil. Gonor and Vener. Dis., septembre 1947, 31, p. 562.

48 LAUGIER P. — « La pénicilline retard dans le traitement de la blennorragie ». La France Médicale, décembre 1947, 12, 8-9.

49 LEGER L. — « La pénicilline en suspension huileuse, son utilisation à doses quotidiennes uniques ». Presse Médicale, 1946, n° 12, 210.

50 LEONARD. — « Pénicilline sang, traitement « retard » de la blennorragie ». Société de Méd. et Chirurgie, Bordeaux, 24 octobre 1947. Presse Méd., 1948, n° 42, p. 42.

51 LESTRADE (de). — « Essai de traitement de blennorragie aiguë par la pénicilline retard ». Société de Méd. Mil. Frse, 1947, n° 7, 169-171.

52 LEVADITI. — « La pénicilline et ses applications thérapeutiques », par G. Levaditi. Ed. Masson & C^ie^.

53 LEVADITI C., PENAU H., VAISMAN A. et HAGEMANN G. — « Les pénicillines retard, nouvelles préparations utilisées dans le traitement de la blennorragie ». P. M, 1949, n° 26, 355-356.

54 LEVADITI C., PENAU H., VAISMAN A. et HAGEMANN G. — « Nouvelles pénicillines retard dans le traitement de la syphilis expérimentale et humaine ». P. M., 1949, n° 26, 356-358.

55 LIAN C., M^me^ CHAPUT A. et SARRAZIN A. — « Pénicillinothérapie préventive de la maladie d'Osler à l'occasion des avulsions dentaires chez les cardiaques ». Acad. Nat. de Méd., séance du 16-3-48 ; in bull. 1948, 11 et 12, 197.

56 MARAL. — « Contribution à l'étude du dosage de la pénicilline dans le sang et des substances retard en pénicillinothérapie ». Thèse Lyon, 1947.

57 MARTIN R., SUREAU B., CHABBERT Y. et Ch. JUNOD. — « La pénicilline retard. Préparations, posologie, indications ». La Semaines des Hôpitaux, 1949, n° 25, 961-966.

58 MATTEI Ch., RECORDIER A.-M. et JOUVE. — « Notions pratiques actuelles sur la pénicilline » Sud. Méd. et Chirurgical, 1947, 2.290, 147, 154.

59 MICHOT Marcel. — « Contribution à l'étude du traitement de la blennorragie par la pénicilline retard ». Thèse Médecine Lyon, 1947.

60 MOLLARET P. — « Sur le principe directeur, peut-être nouveau, dans l'administration des antibiotiques : l'intérêt de l'arrêt brutal ». Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, **63**, 643-645.

61 MONNIER Jacques (Dr). — « Contribution à l'étude des antipénicillines: la pénicillinase ». Thèse Toulouse, 1948.

62 MORGENSTERN et A. GRIMBERC. — « La pénicillinothérapie retard ». Presse Médicale, 1946, **32**, 360.

63 MURAT M. — « Etude de certaines propriétés chimiques pharmaco-dynamiques et pharmacologiques de P.V.P. ». Thèse de doctorat en pharmacie, Lyon, 1945.

64 NEPTAS J.-P. — « Le renforcement de l'action de la pénicilline par la caronamide. Application de la méthode au traitement de l'endocardite d'Osler ». Thèse, Paris, 1949.

65 PAGES et MANSOUR. — « Traitement ambulatoire de la blennorragie par la pénicilline subtosan et la pénicilline G retard. » Bull. Mens. de la Soc. de Med. Mil. Octobre 1947 N° 8, 195, 198.

66 PELLERAT J. MOINDROT R. et DEVIC M. « Résultats obtenus par la pénicilline huile d'arachide — Cire d'abeilles dans le Traitement de la Blennoragie » Lyon Médical, 1948 n° **15**. 260.

67 PENEAU H. — VELU H. — N. KARATCHENTZEFF et P. DESTOUCHES. « Le contrôle d'une pénicilline retard et son expression graphique ». C. R. Scéances Acad. Sci. 1949. n° 2. 150, 152.

68 PENAU H. et H. VELU. — « Les pénicillines retard concentration sanguine et posologie. » Bull. d'ass. des diplômés de Microlio. Fac. Pharm. Nancy. 1949, **36**. 3.

69 PUJOL. — « Trois malades traités par la pénicilline retard ». Soc. de Méd. Chir. et Pharm. de Toulouse. Presse médicale 1948. n° **39**. 480.

70 RAPOPORT M., F.-B. CORNEAL, K.-H. BEYER and P.-W. WEWEY. — « Etude chimique sur des enfants de la toxicité et de l'efficacité de la coronamide pour l'inhibition de l'excrétion de la pénicilline. » Amer J. Med. Sci. 1948. **215**. 514. 524.

71 RAVINA. — « Médicaments capables de renforcer et de prolonger l'action de la pénicilline ». Presse Médicale 1949. n° **19**. 248, 249.

72 REID R.-D. — FELTON D.-C. — PITTROFF M.-A. — « Prolongation of pénicillin activitey with pénicillinase inhibiting coumpounds ». Proc. Soc. Exp. biol. et méd. 1946, **63**, 438.

73 ROMANSKY M.-J. and RITTMAN G.-E. — « Une méthode de prolongation de l'action de la pénicilline ». Science N. Y. 1944. 100. n° 2.592.

74 ROMANSKY and RITTMAN G.-E. — « Injection unique de pénicilline dans un mélange d'huile d'arachide et de cire d'abeilles dans le traitement de la blennorragie. Résultats de 175 cas. » J. A. M. A., 1945, **128**, 104.

75 ROMANSKY M.-J. and REIN C.-R. — « Traitement de la Syphillis récente par le mélange pénicilline calcique huile cire d'abeilles. » J. A. M. A. 1946, **132**, 14. 847.

76 ROUSSET J. — « Emploi d'un véhicule retard pour la pénicillinothérapie de la blennorragie ». Lyon Méd. 1947, n° 3. 42.

77 ROUSSET J. — « La pénicilline G. retard dans la blennoragie. — Nouveaux essais ». Lyon Méd. 1948. **n° 16**. 274.

78 SEDAILLAN P. — « A propos du traitement des infections bactériennes par la pénicilline administrée à de longs intervalles ». Journal de Méd. de Lyon 1949. 5 août. 575, 579.

79 SHAW C.-C. BOGER W.-P. CROSSON J.-W. — « Taux sanguins de pénicilline après administration de caronamide ». J. A. M. A. 1947, **135**, 595.

80 SULLIVAN N.-P. — SYMMES A.-T. — MILLER H.-C. — RHODEHAMEL H.-W. — « Nouvelle pénicilline pour concentration sanguine prolongée ». Science 1948, **107**, 169.

81 SUREAU B., DEPIN F. et SCHURR O. — « Titrage biologique de la pénicilline dans le sang et le liquide céphalo-rachidien en présence d'un indicateur de P. H. » Ann. I.P. 1946. **72**. 665,667.

82 SWEET H.-C., FALK O.P.J. and AGARD D. — « Actions de la caronamide sur la pénicillinothérapie ». J. A. M. A. 1948. **138**. 157.

83 THOMAS E.-W., LYONS R.-H., ROMANSKY M.-J., REIN C.-R. et KITCHEN D.-K. — « Newer repository pénicillin products ». J. A. M. A. 1948. **137**, p. 1517-1519.

84 TICE L.-F. — « Procaïne Pénicilline ». Pharmaty International 1948. **2**. 22.

85 TRUMPER M. and THOMPSON G.-J. — « Prolongation d'effet de la pénicilline par le refroidissement ». J. A. M. A. Vol. 130. 1946. 10. 627.

86 TRUC-DAUDE et SCHILLIRO. — « Traitement de la blennoragie masculine par la pénicilline retard et études comparatives avec la pénicillinothérapie classique ». Presse Méd. 1947. **58**. 669. Presse Méd. 1947. **64**. 742.

87 TUCKER H. A. and HOEKENGA M. T. — « Pénicilline G procaïne dans la blennorragie ; évaluations expérimentales et observations sur les taux sanguins et l'excrétion urinaire après l'administration de doses restreintes. » Amer. Jl of Syph. Gonor and Vener. Dis 1948. **32**. 445.

88 VELU H., KARATCHENTZEFF N., DESTOUCHES P., DECARIS D. — « Les bases d'application des pénicillines retard et les notions nouvelles qu'elles apportent en pénicillinothérapie. » Bulletin d'acad. de Méd. 1948. **132**. 578.

Table des Matières

Pages

INTRODUCTION 13

CHAPITRE I : La pénicilline en solution aqueuse, cycle de la pénicilline 17

CHAPITRE II : Etude analytique des différents procédés de pénicilline retard proposés par les auteurs 25

I. Procédés retardant l'élimination rénale . 26
Le caronamide 26
Anti-pénicillinases 30

II. Procédés ralentissant l'absorption locale de la pénicilline 31
Modification de la vascularisation locale .. 31
Solvants retards 33
Pénicilline oléocireuse 33
Solvants visqueux synthétiques 37
Polyvinyl Pyrrolidone 37
Phénoxétol 39
Préparations complexes 40
Pénicillinate de quinine 41
Pénicilline procaïne 42
Pénicilline aluminium 44

CHAPITRE III : Expérimentation personnelle 47
Technique 47
Résultats 49
1. Pénicilline en solution aqueuse .. 49
2. Pénicilline au sang 50
3. Solvants visqueux synthétiques .. 51
4. Préparations complexes 52
Pénicillinate de quinine 52
Pénicilline procaïne 54
Pénicilline procaïne aluminium .. 55

CHAPITRE IV : Considérations générales sur la pénicilline retard 57
Classification des différents procédés 57
Les pénicillines retard à court terme 58
Les pénicillines retard à long terme 60

ETUDE CRITIQUE 61
Variations individuelles de la pénicillinémie 65
Variations de la pénicillinémie en cours du traitement 66
Indication de la pénicilline retard 68

CONCLUSION 71

BIBLIOGRAPHIE 75

TABLE DES MATIERES 83

Imprimerie —
— Artistique
Lavaur (Tarn)

1950 - Dépôt légal : 1er trimestre (n° 501)